VISIT…

LANZAROTE
Caliente.COM

ЭЛЕМЕНТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ

(Избранные разделы)

Под редакцией *И. П. Ашмарина*

Рекомендовано Комитетом по высшей школе Миннауки России в качестве учебного пособия для студентов биологических и медицинских специальностей высших учебных заведений

ИЗДАТЕЛЬСТВО МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА 1992

ББК 52.5. 28.9.
Э 45
УДК 612

Авторы:

Ашмарин И. П., Бассалык Л. С., Вакулина О. П., Зезеров Е. Г., Карабасова М. А., Каразеева Е. П., Копылова Г. Н., Кошелев В. Б., Лихтенштейн А. В., Самонина Г. Е., Титов С. А.

Рецензенты:

кафедра биохимии Санкт-Петербургского государственного университета (заведующая кафедрой профессор С. Н. Лызлова); профессор В. И. Савчук

Э45 Элементы патологической физиологии и биохимии: Учеб. пособие/Под ред. И. П. Ашмарина. — М.: Изд-во МГУ. 1992. — 192 с.: ил.
ISBN 5—211—02339—0.

Пособие посвящено фундаментальным аспектам патофизиологии, патобиохимии питания и обмена белков, углеводов и липидов. Рассматриваются механизмы возникновения язвы желудка и кишечника, авитаминозы и дефициты минерального питания. Освещены вопросы, связанные с патологическим состоянием сердца (ишемическая болезнь), сосудов (артериальная гипертензия), центральной нервной системы (психопатология). Специально выделены материалы, объясняющие механизмы возникновения стресса, алкоголизма, наркомании.

Для студентов биологических и медико-биологических специальностей высших учебных заведений.

Э $\frac{4107010000(4309000000)—049}{077(02)—92}$ 153—92 ББК 52.5.28.9

ISBN 5—211—02339—0

© Издательство Московского университета, 1992

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебное пособие «Элементы патологической физиологии и биохимии (избранные разделы)» написано творческим коллективом сотрудников кафедры физиологии человека и животных МГУ им. М. В. Ломоносова, Института канцерогенеза ВОНЦ, Московской медицинской академии под общей редакцией академика И. П. Ашмарина.

Целевое назначение руководства состоит в необходимости подготовки будущих физиологов-исследователей не только в традиционном русле классического изучения физиологических функций основных систем жизнедеятельности организма, но и в связи с потребностью сформировать у них конкретные представления о взаимодействии фундаментальной физиологии и биохимии с современной медициной, так как большинство выпускников МГУ по этим специальностям работают далее в медицинских учреждениях или институтах, связанных с медицинской проблематикой.

Учебное пособие представляет собой руководство по избранным разделам патологической физиологии и биохимии, освещающее последние достижения науки в этих областях. Оно содержит фундаментальные сведения по основным наиболее актуальным к сегодняшнему дню разделам патофизиологии и патобиохимии. Выбор именно этих разделов определяется не только широким распространением описываемых в них заболеваний, но и стремительным ростом новых данных и подходов к изучению обсуждаемых проблем.

Одним из важных обстоятельств в формировании книги явился опыт трехлетнего чтения цикла лекций студентам биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова. Особенностью книги можно считать и то, что ее авторы — ученые, активно работающие в обсуждаемых областях. Поэтому помимо обобщающих литературных данных, приводится и оригинальный экспериментальный материал, дающий читателю представление о путях развития науки в том или ином направлении и о методах исследований.

За последние 10—15 лет благодаря широкому применению новейших высокочувствительных методов исследования (биохимических, физико-химических, гистохимических, радиоизотопных и иммуноферментных) достигнуты значительные успехи в понимании механизмов развития целого ряда патологических процессов. Все это нашло отражение в данном пособии, в котором проблемы патофизиологии рассматриваются с привлечением данных, полученных разными подходами, на раз-

ных уровнях — молекулярном, клеточном, тканевом, организменном.

Избранные разделы патологической физиологии и биохимии изложены в 10 главах. Первые три главы посвящены рациональному питанию и механизмам патологических состояний, вызванных нарушениями белкового, углеводного и липидного обмена, причем в них сделан акцент на представлениях о механизмах диабета, атеросклероза и некоторых моментах, провоцирующих раковые заболевания. Особо выделен раздел (гл. 4), рассматривающий механизмы язвенных поражений желудка и кишечника. Последующие две главы (5 и 6) посвящены факторам, играющим главную роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний — артериальной гипертензии и ишемической болезни. В главе 7 описаны механизмы онкогенеза. Она интересна тем, что в отличие от традиционного освещения генных механизмов перерождения клеток больше внимания уделено физиологии опухолевого роста. Глава 8 «Нервно-психические заболевания» подробно представляет на основе новейших данных нейрохимии и фармакологии фундаментальные аспекты эпилепсии, шизофрении, различных депрессий, паркинсонизма, наркомании. В главе 9 изложены методы и результаты экспериментального изучения алкоголизма. Следует подчеркнуть важность не прикладных, а фундаментальных знаний, которые дают читателю главы о природе наркоманий и алкоголизма, о развитии влечения, а затем и физической зависимости от наркотиков и алкоголя. Книга логически завершается рассмотрением участия иммунологических механизмов в различных патологических процессах и тех заболеваний, которые вызваны нарушениями регуляции иммунного ответа.

В написании пособия принимали участие сотрудники биологического факультета МГУ — И. П. Ашмарин (гл. 1, 2), О. П. Вакулина (гл. 9), М. А. Карабасова (гл. 3), Е. П. Каразеева (гл. 1, 2), Г. Н. Копылова (гл. 6), В. Б. Кошелев (гл. 5), Г. Е. Самонина (гл. 4), С. А. Титов (гл. 8), сотрудники Института канцерогенеза ВОНЦ Академии медицинских наук А. В. Лихтенштейн и Л. С. Бассалык (гл. 7), а также сотрудник Московской медицинской академии Е. Г. Зезеров (гл. 10).

Авторский коллектив выражает искреннюю благодарность рецензентам — кафедре биохимии Санкт-Петербургского государственного университета (заведующая кафедрой профессор С. Н. Лызлова) и профессору 2-го Московского медицинского института В. И. Савчук.

Авторы будут весьма признательны читателям за высказанные пожелания и замечания по книге.

Глава 1
ЭЛЕМЕНТЫ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ БЕЛКОВОГО ПИТАНИЯ

1.1. ПОЛНОЦЕННОЕ БЕЛКОВОЕ ПИТАНИЕ И СЛЕДСТВИЯ ЕГО НАРУШЕНИЯ

Полноценность белкового питания в основном определяется количеством *L*-аминокислот, входящих в состав белков пищи, соотношением между ними, эффективностью расщепления белков в желудочно-кишечном тракте и степенью их всасывания.

Минимально необходимые количества белка с оптимальным соотношением между аминокислотами близки к 60 г в сутки для взрослых людей с весом тела около 70 кг, не выполняющих существенной физической нагрузки, т. е. немного ниже 1 г/кг. Если оценивать рекомендуемую долю белка всех компонентов пищи, взятых вместе, то в весовом выражении она составит около 1/6, а в калорическом — 10—12%. Для детей и занятых физическим трудом взрослых норма белка существенно выше. Здесь и далее в отношении деталей нормирования питания мы отсылаем читателей к более подробным руководствам по гигиене и биохимии (в том числе Т. Т. Березова и Б. Ф. Коровкина, 1987, А. Ленинджера, 1984, т. III и др.).

Наибольшую трудность представляют понимание, а также достижение оптимальных соотношений между аминокислотами в белках пищи. Десять из 20 аминокислот, абсолютно необходимых для образования белков тела, не синтезируются в организме человека и их отсутствие в тех или иных пищевых белках ничем не может быть восполнено. Перечень этих, так называемых «незаменимых» аминокислот, представлен в табл. 1.1. Из них гистидин и аргинин незаменимы лишь для детей, особенно новорожденных. Большинство белков животного происхождения (животных белков), содержащихся в молоке, яйцах, мясе, печени и других продуктах, обладает оптимальными соотношениями незаменимых аминокислот. Пищевая полноценность белков молока и яиц приближается к «идеальной». Приведенные в табл. 1.1. суточные нормы для каждой из незаменимых аминокислот могут возрастать в условиях дефицита других аминокислот этой группы. Когда оценивается пищевая полноценность того или иного белка (или смеси белков в пищевом продукте), главным критерием становится содержание той незаменимой аминокислоты, доля которой является минимальной и должна быть непременно выдержана. Исходя из содержания такой лимитирующей аминокислоты приходится повышать в пище количество белков, отклоняющихся по составу от «идеальных», вводя таким образом избыток других аминокислот.

Характерной особенностью белков растительного происхождения, да и некоторых категорий животных белков, например белков соединительной ткани, является дефицит, а нередко и полное отсутствие таких незаменимых аминокислот, как триптофан, лизин и метионин. В табл. 1.2 представлены соответствующие данные о некоторых видах растительной и животной пищи. В условиях преобладания растительной пищи приходится частично компенсировать указанный дефицит значительным увеличением ее количества. Однако полной компенсации таким путем добиться очень трудно. В той же таблице приведены примерные количества некоторых продуктов растительного происхождения, которые человеку пришлось бы поглощать в этих условиях. При этом резко нарушаются оптимальные соотношения между всеми другими компонентами пищи. В частности, в организм вносятся заведомо избыточные количества углеводов, незаменимых аминокислот, а иногда и липидов.

Таблица 1.1

Незаменимые и заменимые для человека аминокислоты

Аминокислоты	Примерные оптимальные нормы, г/сут	Примечание
Триптофан	1	наиболее дефицитные в растительной пище и в соединительной ткани животных
Лизин	3—5	
Метионин	2—4	
Лейцин	4—6	
Изолейцин	3—4	
Валин	3—4	
Фенилаланин	2—4	
Треонин	2—3	
Гистидин	1,5—2	особенно важен для детей
(Аргинин)	6	незаменим для новорожденных

Таблица 1.2

Среднее содержание наиболее дефицитных незаменимых аминокислот в продуктах животного и растительного происхождения, а также примерные необходимые количества этих продуктов (по А. А. Покровскому, 1964)

Продукт	Содержание аминокислот, г/100 г сырого веса			Примерное количество продукта, достаточное для полного обеспечения потребности в аминокислотах, г/сут на человека
	триптофан	лизин	метионин	
Молоко коровье	0,05	0,30	0,09	2000
Творог нежирный	0,20	1,30	0,50	400
Яйца	0,20	0,80	0,40	600
Говядина	0,20	1,50	0,40	300—400
Рыба (треска)	0,16	1,50	0,50	500
Мука пшеничная	0,13	0,24	0,14	6000
Картофель	0,02	0,10	0,03	
Кукурузная мука	0,05	0,23	0,15	700

Задачи полноценного аминокислотного питания чаще всего решаются путем введения той или иной доли пищи животного происхождения. Из продуктов растительного происхождения особенно богаты белками различные виды бобов (свыше 20%).

В особых условиях можно в значительной мере преодолеть дефицит незаменимых аминокислот, комбинируя некоторые виды растительной пищи, содержащие незаменимые аминокислоты, не совпадающие по дефициту. Примером может служить сочетание бобов, дефицитных по лизину, но относительно богатых триптофаном, с кукурузой, характеризующейся обратным сочетанием этих же аминокислот. В так называемый суккоташ — вид пищевого продукта индейцев Северной Америки — входят именно эти ингредиенты.

Разумеется, все изложенное нельзя воспринимать как рекомендацию вообще отдавать приоритет продуктам животного происхождения. Такого рода крайности, как это будет показано далее, тоже чреваты патологией. Очевидны и опасности, которые таят в себе системы строгого вегетарианства или близкие к ним, исключающие не только компоненты тела животных, но и такие их дериваты, как молоко, яйца и т. п. К сожалению, использование таких систем принимает иногда характер моды среди людей, плохо информированных о закономерностях питания и обманутых рекламой этих систем как панацеи от всех болезней и пути к продлению жизни.

Важным фундаментальным и практическим инструментом для оценки правильности избранного режима питания (для здорового человека) в отношении состава пищевых белков является измерение соотношения между количествами вводимого и выводимого из организма азота. Равенство между ними, так называемое азотистое равновесие, — свидетельство оптимального режима. Преобладание выводимого белка — отрицательный азотистый баланс — наблюдается при белковом голодании (даже при исключении отдельных незаменимых аминокислот) и ряде истощающих заболеваний. Отрицательный азотистый баланс (катаболизм) возможен и при таких вариантах голодания, когда аминокислоты организма используются не для ресинтеза белков, а только лишь как дополнительный источник энергии. Энергетическая ценность аминокислот и белков составляет 4—4,3 ккал/г. Положительный белковый баланс (анаболизм) наблюдается в период роста организма и при выздоровлении от истощающих заболеваний, когда интенсивный синтез белков преобладает над процессами их распада.

В этой связи заслуживает упоминания дискутабельный вопрос о целесообразности периодических «зигзагов» в режиме питания, связанных, в частности, с периодами резкого ограничения животной пищи. Полное исключение из пищи белка при сохранении других ее компонентов ведет к тому, что примерно через неделю выводимое количество азота стабилизируется на значениях, соответствующих 25 г белка в сутки. Примером пе-

риодов, частично вызывающих такие состояния, могут быть посты, к которым различные религии пришли эмпирически. В эти периоды вероятно временное преобладание процессов распада части белков организма, сменяющееся их усиленным синтезом после завершения поста. Вопрос о полезности таких процедур заслуживает обстоятельного научного исследования.

Каковы же основные проявления патологических процессов, возникающих в условиях неполноценного белкового питания? Особенно тяжелы они у детей. Прекращение питания грудным молоком и переход на растительную пищу ведет к задержке роста, физического и умственного развития, гиподинамии, малокровию, дисфункции печени и почек, отечности и др. Подавление образования пищеварительных ферментов еще больше усиливает белковую недостаточность. Болезнь в целом (так называемый квашиоркор) прогрессирует, ведя нередко к гибели ребенка. К вопросу о целесообразности периодичности в режиме питания тесно примыкает вопрос о лечебном голодании.

У взрослых белковое голодание, проявляясь вначале в отношении физической и психической активности, ведет далее к ряду характерных изменений. Снижение уровня белков, особенно альбуминов плазмы крови, ведет к нарушению коллоидно-осмотического равновесия, возникают «голодные отеки» (люди «пухнут от голода»). Синтез белков нарушается во многих тканях, в том числе мышечных, что выражается внешне в парезах и параличах периферических мышц (чаще других страдают мышцы, поднимающие стопу) и ослаблении деятельности сердца. Развивается малокровие. Меняется бактериальная флора кишечника, что в сочетании с описанными выше нарушениями водного баланса ведет к голодным поносам.

Частичное белковое голодание является фактором, провоцирующим ослабление иммунных систем организма, в результате чего учащаются и углубляются инфекционные заболевания.

Помимо патологических процессов, вызванных неполноценностью белкового питания, существует ряд болезней, в том числе наследственных, в основе которых лежат нарушения метаболизма и синтеза отдельных аминокислот.

Например, для деятельности нервной системы особое значение имеют производные тирозина (в том числе нейромедиаторы — дофамин, норадреналин, адреналин и др.). Тирозин в норме образуется из фенилаланина — незаменимой аминокислоты. Поэтому дефицит фенилаланина в пище негативно отражается на деятельности ЦНС. Существуют также наследственные нарушения способности синтезировать фермент фенилаланингидроксилазу, превращающую фенилаланин в тирозин. Дети, страдающие этой болезнью (фенилкетонурия), характеризуются резким замедлением умственного развития. В тканях и жидкостях организма накапливается фенилаланин, его дериваты выделяются с мочой — фенилпировиноградная кислота и фенилацетилглютамин.

Психические расстройства, атаксии и кожные поражения возникают при нарушении метаболизма триптофана, являющегося исходным соединением для синтеза нейромедиатора серотонина, а также никотинамида (болезнь Хартнупа и др.).

Описано немало других наследственных дефектов обмена отдельных аминокислот. В частности, усиленное выделение с мочой (в 50 раз выше нормы) цистина за счет нарушения реабсорбции его в почках — частая причина почечнокаменной болезни.

1.2. ВКУСОВЫЕ КАЧЕСТВА БЕЛКОВОЙ ПИЩИ

Важным элементом физиологии и биохимии питания являются вкусовые качества пищи. Они в значительной мере определяют включение ряда систем пищеварительного тракта. До последнего 20-летия в восприятии вкуса пищи доминировали представления о формировании его из сочетания таких компонентов, как ощущение кислого, сладкого, соленого, горького. Однако при справедливости выделения этих компонентов, подтвержденного широким кругом физиологических исследований, заведомо не решается проблема вкуса белоксодержащих продуктов. Первым «прорывом» в этой области было открытие особых вкусовых функций глутамата натрия. Вскоре его введение в ряд готовых к употреблению белковых продуктов с целью улучшения их вкуса стало частым приемом. Казалось, что не может быть противопоказаний к применению природной аминокислоты. Выяснилось, однако, что злоупотреблять глутаматом нельзя. В частности, он оказывает тератогенное действие, нарушая правильное развитие мозга у плода. По-видимому, его количества в готовой пище и скорость всасывания должны быть соизмеримы с количествами и темпом всасывания в результате гидролиза белка в кишечнике.

К настоящему времени три вещества претендуют на роль ведущих вкусовых факторов белковой пищи: гуанозин-5′-фосфат, инозин-5′-фосфат (в виде динатриевых солей) и упоминавшийся уже глутамат. Их объединяют иногда под общим названием «ума́ми», введенным японскими исследователями. Умами означает в переводе приблизительно «вкус высшего уровня», «исключительно высокий вкус». Этот термин привился в силу краткости и как выражение заслуг японских ученых в этой области. По отдельности или в различных сочетаниях ума́ми в концентрациях порядка 10^{-2} M — для глутамата и 10^{-4}—10^{-2} M — для других двух веществ обеспечивают выраженные вкусовые качества многих белковых продуктов. Особенно эффективны именно комбинации всех известных умами.

Пока в отличие от глутамата нет данных о негативных эффектах инозин-5′-фосфата и гуанозин-5′-фосфата. Тем не менее, и в отношении этих добавок требуются некоторая осторожность и дальнейшие исследования, связанные с близостью этих соединений к аденозину — одному из медиаторов нервной системы.

Глава 2
УГЛЕВОДНОЕ ПИТАНИЕ

2.1. ЭЛЕМЕНТЫ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ УГЛЕВОДНОГО ПИТАНИЯ И ОБМЕНА. ДИАБЕТ

Углеводы — одни из главных энергетических источников организма и важные участники пластических процессов. Рекомендуемая доля их среди других компонентов пищи особенно велика: для людей, не занятых физических трудом, в весовом выражении — 2/3, в калорическом — около 60%. Физический труд требует введения дополнительных количеств углеводов. Особую важность имеет соотношение между высокополимерными углеводами, полисахаридами, — крахмалом, гликогеном, пектином и др., с одной стороны, и олиго-моносахаридами — сахарозой, глюкозой, фруктозой, лактозой и др., с другой. Доля последних не должна превышать 1/6 от общего количества углеводов. Предпочтение, которое следует отдавать высокополимерным углеводам, обусловлено, во-первых, замедленным, по сравнению с ди- и моносахаридами, темпом их переваривания. Хотя конечным продуктом является глюкоза, динамика ее концентраций в жидкостях организма при питании полисахаридами более благоприятна для последующих метаболических процессов. Это особенно важно при диабете и преддиабетических состояниях. Во-вторых, полисахариды не обладают сладким вкусом, что значительно снижает опасность чрезмерного их потребления, ведущего нередко к тучности и повышению риска многих патологических состояний (гипертензий, атеросклероза, диабета, ишемической болезни сердца и др.).

Нередко, рассматривая проблемы питания, не упоминают о важной роли особой категории углеводов, не входящих в перечисленные выше нормы, — неперевариваемых и неусваиваемых полисахаридов, в первую очередь целлюлозы, которой очень богаты многие растительные продукты. Она в значительной мере обеспечивает два эффекта грубоволокнистой пищи: 1) стимуляцию и упорядочение перистальтического передвижения перевариваемой пищи и 2) сорбацию некоторых катаболитов (в том числе токсических), выделяющихся и образующихся в толстом кишечнике. Многие слабовыраженные, но распространенные патологические состояния желудочно-кишечного тракта имеют причиной именно дефицит грубоволокнистых, богатых целлюлозой растительных продуктов и устраняются или облегчаются при соответствующей корректировке рациона.

Процессы переваривания, всасывания и метаболизма усваиваемых углеводов обстоятельно излагаются в курсах общей био-

химии и физиологии. Поэтому, не повторяя их, можно обратиться к механизмам некоторых патологических состояний. В первую очередь к ним относится диабет — самая распространенная патология метаболизма глюкозы. Общим его проявлением служит гипергликемия — повышение уровня глюкозы крови. В норме плазма крови содержит 65—100 мг% (3,6—5,5 мМ) глюкозы. Некоторое повышение этого уровня возникает и в здоровом организме вскоре после приема значительных количеств глюкозы или сахарозы. На рис. 2.1 представлена ди-

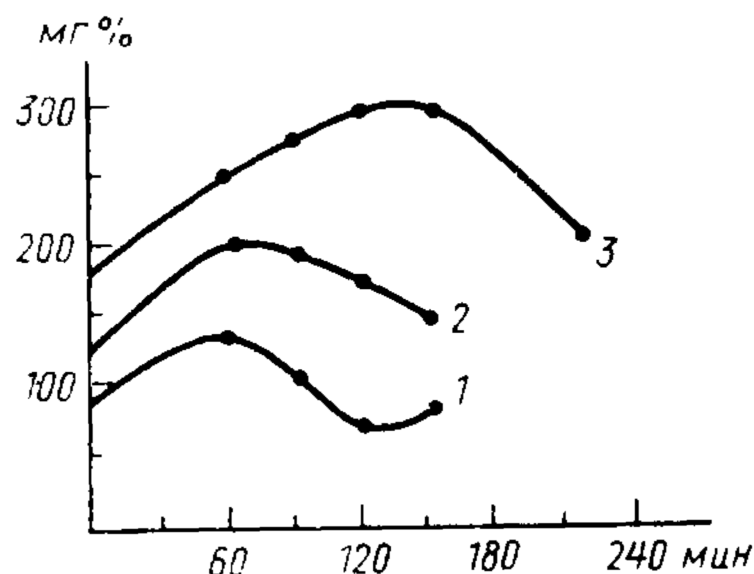


Рис. 2.1. Типичные «сахарные» кривые.

1 — норма; *2* — легкая форма диабета; *3* — тяжелая форма диабета. На оси абсцисс — время (мин) после сахарной нагрузки; на оси ординат — концентрация сахара в крови, мг% (Введение в клиническую биохимию//Под ред. И. И. Иванова, 1969)

намика изменения концентрации глюкозы в плазме после одномоментного приема глюкозы в количестве 1 г на 1 кг массы тела. В норме превышение ее над концентрацией до приема составляет около 50%. При диабете и в состояниях, угрожающих его развитием (преддиабет), при скрытом, частично компенсированном диабете, повышение достигает 80% и более. Этот тест (оценка толерантности к глюкозе) имеет важное диагностическое значение. При выраженном диабете уровень глюкозы может достигать очень высоких значений — до 100 мМ. Начиная с уровня около 10 мМ преодолевается почечный барьер, и глюкоза появляется в моче. Тест врачей средневековья — оценку мочи на вкус — можно считать довольно чувствительным диагностическим приемом, породившим, кстати, и название болезни (diabetus mellitus). Высокий уровень глюкозы крови является одним из источников части болезненных проявлений диабета. В частности, вместе с глюкозой почки выбрасывают из организма повышенные количества воды — отсюда жажда диабетиков, способных иногда выпивать 10—20 л воды в сутки. Формы диабета разнообразны. Понять их основные механизмы можно, обратившись к схеме рис. 2.2, характеризующей главные пути регуляции уровня глюкозы плазмы крови. Применительно к наиболее распространенным формам диабета важнейшим элементом механизма является нарушение инсулинового звена. В свою очередь оно может быть обусловлено нарушением образования и секреции инсулина из поджелудочной железы (I тип, 1-я форма диабета) или нарушением его рецепции (II тип, 2-я форма). В первом случае синдром диабета мо-

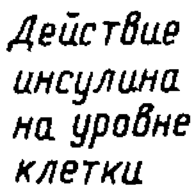


Рис. 2.2. Пути регуляции уровня глюкозы крови и ее перемещений в организме.

⊖ —знак подавления; ⊕ — знак усиливающего действия; CRH — кортиколиберин; ACTH — кортикотропин; GH — гормон роста; Ri — рецептор инсулина; SS — соматостатин

жет облегчаться или сниматься систематическим введением инсулина. Во втором случае инсулиновая терапия неэффективна или менее эффективна. Реже диабетический синдром возникает при усилении образования в гипофизе и секреции гормона роста — соматотропина — или (и) снижении уровня ингибитора выделения гормона роста — соматостатина (последний образуется в гипоталамусе и в некоторых клетках поджелудочной железы). Гормон роста и родственные ему регуляторы — соматомедины — мощные стимуляторы глюконеогенеза в печени и ингибиторы потребления глюкозы по гликолитическому пути, что и обусловливает их гипергликемическое действие. Гипер-

гликемия и снижение толерантности к глюкозе наблюдается и при некоторых других болезнях гипофиза, например болезни Иценко—Кушинга, когда повышается выход адренокортикотропного гормона (АКТГ) и, далее, глюкокортикоидов (см. рис. 2.2). Наконец, одно из вторичных проявлений диабета — жажда, повышенное потребление воды, полиурия — может возникать при эндокринной патологии другого типа — нарушении образования и секреции гипофизом антидиуретического гормона — вазопрессина, регулирующего водный баланс организма и ограничивающего выброс воды. По сути, это не диабет, однако полиурия столь прочно ассоциировалась в сознании медиков с диабетом, что болезнь эту называют несахарным диабетом, или несахарным мочеизнурением.

Природа и структура инсулина, небольшого по размеру белка, состоящего из двух полипептидных цепей, насчитывающих 21 и 30 аминокислотных остатков, соединенных дисульфидными мостиками, изучены весьма основательно и описаны во многих учебных руководствах. В связи с проблемами патологии важно подчеркнуть его видоспецифичность.

Инсулин образуется в результате ограниченного протеолиза более крупных белков-предшественников. Последние в свою очередь синтезируются по обычным путям рибосомальной системой клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Закономерности эти использованы при создании генноинженерных систем синтеза человеческого инсулина в микроорганизмах. Абсолютная видовая специфичность синтезируемого таким образом инсулина определяет перспективность его широкого применения при тех формах диабета, которые не связаны с изменениями инсулинового рецептора, а обусловлены лишь разрушением инсулинсинтезирующих клеток.

До настоящего времени не создано четкого представления о причинах повреждения островков Лангерганса. Выдвигаются, но обосновываются пока недостаточно строго гипотезы о некоторых вирусных инфекциях, вызывающих побочные деструктивные процессы в поджелудочной железе, об аутоиммунной природе заболеваний, когда антитела или эффекторные Т-лимфоциты атакуют инсулинобразующие клетки собственного организма и др. Возможно, первые две предполагаемые причины сочетаются, ибо известна способность иммунных систем атаковать именно те клетки собственного организма, которые поражены острой или хронической вирусной инфекцией. Применение веществ, угнетающих иммунные реакции (циклоспорина, например), облегчает во многих случаях течение диабета, хотя снижение при этом общих иммунных потенций организма может быть слишком дорогой платой. Принципиальный интерес представляет выявление в плазме крови диабетиков белковых и пептидных факторов, не являющихся антителами, но способных вызвать синдром диабета (Кудряшов и др., 1987).

Действие инсулина на клетки организма реализуется через специализированные рецепторы, в основе которых находится тетрамерный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц α и двух β, выступающих соответственно во внеклеточное и внутриклеточное пространство. Связываясь с α-субъединицей, инсулин так меняет конформацию всего рецептора, что активируется фермент, сопряженный с β-субъединицей, — тирозинкиназа, фосфорилирующая остатки тирозина как на самой β-субъединице, так и на некоторых других белках мембраны. В свою очередь фосфорилирование последних и самой β-субъединицы индуцирует активность следующего каскада ферментов, в число которых входят фосфатазы, выщепляющие из фосфотидилинозитидов клеточной мембраны инозитолфосфаты и диацилглицерол. Инозитолфосфаты неизвестным пока путем взаимодействуют с гликозидами и образуют стимуляторы ряда внутриклеточных реакций, являющихся конечным объектом действия инсулина. Диацилглицерол служит стимулятором ряда протеинкиназ, тоже активирующих определенные энзиматические системы. Таким образом, инсулин запускает многокаскадную разветвленную систему регуляторных реакций. Это позволяет понять исключительное многообразие регулируемых им внутриклеточных процессов.

К ним относятся, прежде всего, системы транспорта глюкозы во внутриклеточное пространство и фосфорилирования глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата при помощи гексокиназы или глюкокиназы, что направляет ее превращения либо по пути гликолиза, либо, с дальнейшим образованием глюкозо-1-фосфата, на путь синтеза гликогена. На гликолитическом пути объектами активации оказываются две киназы: фосфофруктокиназа, фосфорилирующая фруктозо-6-фосфат до фруктозо-1,6-дифосфата, и пируваткиназа, катализирующая реакцию превращения фосфоенолпирувата в пируват. Активизируется затем пируватдегидрогеназа, генерирующая образование ацетилкоэнзима А, входящего затем либо в главную систему аэробных превращений глюкозы — цикл трикарбоновых кислот, — либо в систему синтеза жирных кислот. К этому следует добавить стимуляцию последнего из энзимов синтеза гликогена— гликогенсинтазы, которая наращивает гликоген за счет переноса остатка глюкозы с уридиндифосфатглюкозы. На этом перечень конечных эффектов инсулина не исчерпывается.

Повреждения рецепторов, ведущие к независимой или относительно независимой от инсулина форме диабета, возникают, по-видимому, в силу одной из двух причин: 1) нарушения или искажения реакций их синтеза, в результате чего рецепторы оказываются либо дефицитными (по числу на клетку), либо неполноценными по структуре и функции; 2) нарушения аутоиммунных процессов, которые ведут к образованию антител, связывающих белки рецепторов. Терапия таких форм диабета особенно затруднительна.

2.2. ПРОБЛЕМА РЕГУЛИРОВАНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ УГЛЕВОДОВ. ИМИТАЦИЯ ИХ ВКУСА

Задача регулирования и ограничения потребления углеводов с особой остротой возникает в связи с профилактикой и лечением диабета, а также выявлением убедительных корреляций между чрезмерным потреблением углеводов с частотой развития атеросклероза и некоторых других болезней — «спутников тучности». Как и в других проблемах физиологии и биохимии питания, здесь недопустимы крайние суждения, когда чрезмерное потребление углеводов объявляется чуть ли не главной причиной всех болезней. Оно лишь создает благоприятные условия для их возникновения.

Нарушения указанных в начале главы норм потребления углеводов часто связаны с их особой привлекательностью как сладких веществ. Это особенно относится к продуктам, содержащим ди- и моносахариды. Довольно давно начались поиски безвредных для человека веществ повышенной сладости с целью частичной замены ими углеводов пищи. Во-первых, анализ сладости разнообразных углеводов показал существование относительно более сладких представителей. Их использование позволяет, сохраняя обычный уровень сладости продукта, ввести значительно меньшее количество углевода. В таблице представлены данные об относительной сладости широкого круга веществ. Очевидно, замена сахарозы, например на фруктозу, позволяет в 1,7 раза сократить потребление первой. Более того, отмеченная в предыдущих разделах меньшая скорость всасывания фруктозы по сравнению с глюкозой (напомним, фруктоза трасформируется в глюкозу в стенке кишечника) тоже является благоприятным фактором: меньше уровень «пиковых» концентраций углевода в крови и не происходит перегрузки систем резервирования и метаболизма углеводов в организме. В таких продуктах, как яблоки, груши, арбузы, дыни, черная смородина фруктозы, как правило, больше, чем глюкозы. Отсюда возникли разнообразные пищевые продукты, специально обогащенные фруктозой. Сходными, хотя и не вполне идентичными, являются причины использования многоатомных спиртов — сорбита, ксилита и т. п. По калорийности они уступают обычным пищевым углеводам (около 3,5 ккал/г вместо 4—4,3 ккал/г), метаболизируются медленнее, но и по сладости примерно в два

Таблица

Сладость различных веществ (уровень сладости сахарозы принят за единицу)

Вещество	Уровень сладости
Сахароза	1,00
Фруктоза	1,73
Глюкоза	0,74
Ксилит	0,40
Сорбит	0,55
Лактоза	0,16
Аспартам	180,00
Монелин	2000,00

раза ниже. В отличие от фруктозы сорбит и ксилит не относятся к широко распространенным компонентам обычной пищи человека. Это настораживает, но пока нет данных об отрицательных эффектах этой группы заменителей сахарозы и глюкозы.

Принципиально новое решение проблемы было найдено в результате синтеза и поиска в природе веществ, сладость которых в сотни — тысячи раз превышает сладость сахарозы. Понятно, здесь с особой остротой встает вопрос об их безвредности. Первые такие вещества, созданные еще в 30—40-е годы, — сахарин и дульцит — оказались не безвредными (канцерогенность?). Опасным оказался еще один заменитель — цикламат. Наиболее апробирован к настоящему времени дипептид аспартам — метилированный по карбоксильной группе аспарагил—фенилаланин. Лишь примерно стократное превышение рекомендуемых доз аспартама позволяет уловить некоторые негативные эффекты. Однако уровень его сладости таков, что указанное превышение практически исключено.

Поиск сверхсладких веществ в настоящее время вышел из чисто эмпирической стадии. Установлен ряд закономерностей структуры, определяющих сладость, синтезированы и изучаются многие сотни веществ, коэффициенты сладости которых достигают 500—2000. Вместе с тем, не исчерпаны и природные источники. Примером служит белок монелин, чья сладость в 2000 раз выше сахарозы.

Таким образом, найдены и реализованы первые удовлетворительные решения задачи замены сахарозы и глюкозы, когда это необходимо для профилактики и лечения, и есть реальная перспектива дальнейшего развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М., 1990.
2. Браунштейн А. Е. На стыке химии и биологии. М., 1987.
3. Ленинджер А. Основы биохимии. М., 1985.
4. Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. М., 1979.
5. Покровский А. А. Беседы о питании. М., 1986.
6. Скурихин И. М., Шатерников В. А. Химический состав пищевых продуктов. М., 1984.

Глава 3

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ. АТЕРОСКЛЕРОЗ

Нарушения обмена липидов — это сложные состояния многофакторной природы, обусловленные либо нарушением в генетическом звене и (или) заболеванием внутренних органов, либо зависящие от неправильной диеты, но чаще — одновременно тем и другим. К патологическим состояниям, связанным с изменением липидного обмена, относится одно из самых распространенных заболеваний на земном шаре — атеросклероз. Массовые эпидемиологические исследования показали, что атеросклерозом болеют практически все люди, однако тяжесть и скорость развития заболевания очень широко варьируют. Клиническими проявлениями атеросклероза являются широко распространенные сердечно-сосудистые заболевания — ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы (рис. 3.1).

В этой главе будет дана краткая характеристика липопротеидов и апобелков, рассмотрены типы гиперлипидемий, процессы, приводящие к формированию атеросклеротической бляшки, и возможные способы диетической и фармакологической коррекции нарушений обмена липидов.

3.1. ЛИПОПРОТЕИДЫ

Липопротеиды составляют структурную основу всех биологических мембран, в крови и лимфе они присутствуют в свободном состоянии. Значительная их часть образуется в печени и стенке тонкого кишечника. Липопротеиды являются основной транспортной формой липидов в организме. Они представляют собой ассоциации липидов и белков в различных соотношениях. Эти соотношения выражаются физически в виде различной плотности, которая увеличивается при возрастании доли белка. По скорости оседания при центрифугировании они делятся на 5 основных классов (рис. 3.2):

хиломикроны (ХМ) — 2% белка, 98% липидов, главным образом триглицеридов, в плазме в норме вне приема пищи не содержатся;

липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) — 10% белка, 90% липидов, в основном триглицеридов, 0,8—1,5 г/л плазмы человека;

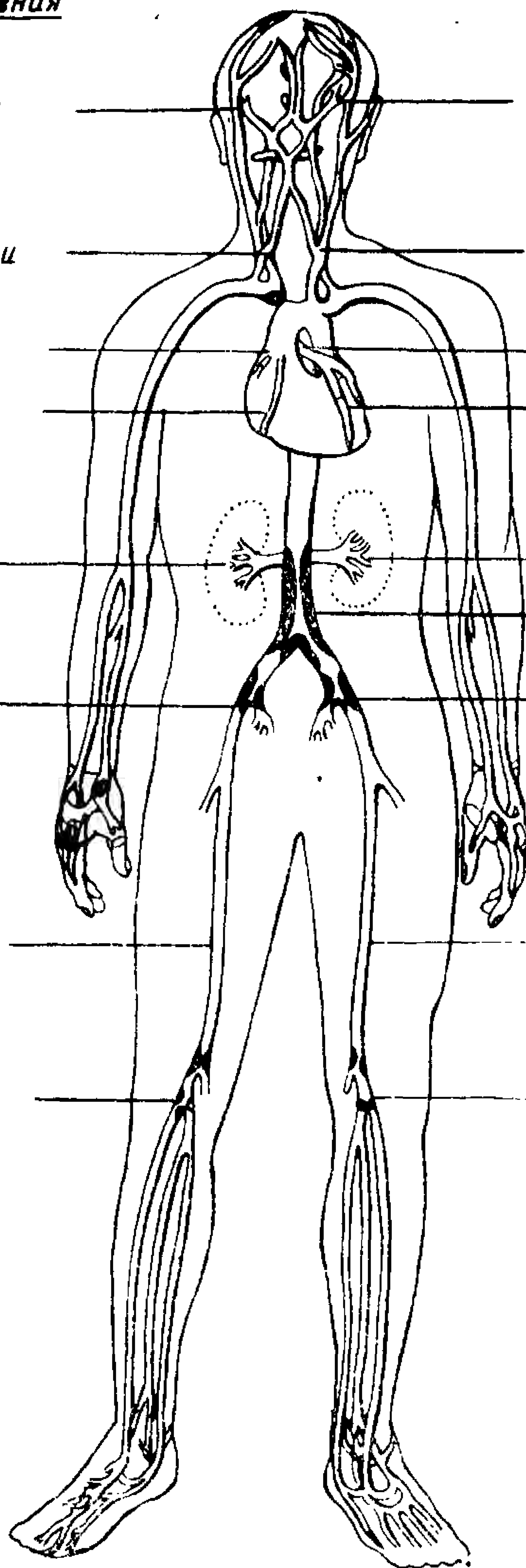


Рис. 3.1. Заболевания сердечно-сосудистой системы, вызванные атеросклерозом (по Климову, 1981)

липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) — занимают промежуточное положение между ЛОНП и ЛНП, 0,2—0,75 г/л;

липопротеиды низкой плотности (ЛНП) — 25% белка, 75% липидов, главным образом эфиры холестерина, 3,2—4,5 г/л;

липопротеиды высокой плотности (ЛВП) — 50% белка, 50% липидов — фосфолипидов и триглицеридов, 1,25—4,25 г/л; у женщин содержание выше, чем у мужчин (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Состав и свойства липопротеидов плазмы крови человека (по Климову, Никуличевой, 1984)

Показатель	Хиломикроны	Липопротеиды очень низкой плотности ЛОНП	Липопротеиды промежуточной плотности ЛПП	Липопротеиды низкой плотности ЛНП	Липопротеиды высокой плотности $ЛВП_2$	Липопротеиды высокой плотности $ЛВП_3$
Плотность, г/мл	0,95	0,95—1,006	1,006—1,019	1,019—1,063	1,063—1,125	1,195—1,210
Молекулярная масса	10^9—10^{10}	$5\cdot10^6$—$13\cdot10^7$	промежуточная между ЛОНП и ЛНП	$2,7$—$4,8\cdot10^6$	$2,3$—$3,8\cdot10^5$	$1,5$—$2,1\cdot10^5$
Диаметр частиц, нм	110—1100	28—100	25—30	21—25	9,5—10	7—7,5
Состав, %:						
белки	1—2	7—10	14—18	22—25	33	59
фосфолипиды	3—8	12—18	11—17	22	29	20
неэстерифицированный холестерин	2	3—7	6—12	8	7	2
эстерифицированный холестерин	2	10—13	29—33	38	23	13
триглицериды	86—94	50—60	24—34	7—10	8	6
Содержание в плазме, г/л	—	0,8—1,5	0,2—0,75	3,2—4,5	0,5(м); 1,7(ж)	2,2(м); 2,6(ж)
Главные транспортируемые липиды	экзогенные триглицериды	эндогенные триглицериды	экзо- и эндотриглицериды	холестерин	холестерин, фосфолипиды	холестерин, фосфолипиды

Липопротеиды представляют собой надмолекулярные образования и имеют сферическую форму. Снаружи они покрыты оболочкой, состоящей из белков, получивших название апопротеинов (апобелков), фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина. Липопротеиды обладают одновременно сродством к воде за счет наружной оболочки и гидрофобностью за счет внутренних компонентов. Благодаря этому свойству нерастворимые жиры легко транспортируются по всему организму. Повышенное общее содержание липопротеидов в крови называется гиперлипопротеидемией (ГЛП), а отклонение от нормы в содержании отдельных ЛП — дислипопротеидемией (ДЛП). Они во многом определяют патологические нарушения в стенке сосудов при атеросклерозе.

3.1.1. Хиломикроны

Хиломикроны (ХМ) — это богатые триглицеридами частицы. Их высокая концентрация обусловливает белесоватый, как бы молочный оттенок лимфы и плазмы (хилео — млечный сок, лимфа; микрос — маленький). Молочный оттенок появляется в плазме и особенно в лимфе после приема пищи, богатой триглицеридами (сливки, растительные масла). В крови здоровых людей ХМ после 12—14-часового голодания отсутствуют. ХМ представляют собой крупные сферические частицы необычайно низкой плотности (0,95), их молекулярная масса равна 10^9—10^{10} дальтон. При обычном центрифугировании и даже при стоянии крови после приема жирной пищи они всплывают. ХМ содержат 86—94% триглицеридов (% от общей массы частицы), 3—8% фосфолипидов, 2—4% холестерина и 1—2% белка. Образуются ХМ в стенке тонкого кишечника, откуда по лимфатической системе кишечника поступают в грудной лимфатический проток, а затем в кровь. Основная функция ХМ — транспорт триглицеридов. ХМ не обладают атерогенностью, так как из-за своих больших размеров не проникают в артериальную стенку.

3.1.2. Липопротеиды очень низкой плотности

Липопротеиды очень низкой плотности (0,95—1,006 г/мл) имеют и другое название, данное по электрофоретической подвижности этих частиц — пре-бета-липопротеиды. Как и ХМ, они богаты триглицеридами, и при высоком их содержании плазма выглядит мутной. ЛОНП включает в себя частицы, весьма различные по размеру (от 28 до 100 мн). Молекулярная масса их колеблется от $5 \cdot 10^6$ до $13 \cdot 10^7$ дальтон в связи с тем, что липидный и белковый состав ЛОНП сильно варьирует. ЛОНП синтезируются, в основном, в печени и в небольших количествах —

в стенке тонкого кишечника. Они являются главной транспортной формой эндогенных триглицеридов. ЛОНП атерогенны, так как проникают в артериальную стенку и накапливаются там.

3.1.3. Липопротеиды промежуточной плотности

Липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) бета-липопротеиды диаметром 25—30 нм богаты триглицеридами и эфирами холестерина. Их плотность — 1,006—1,019 г/мл. По молекулярной массе они занимают промежуточное положение между ЛОНП и ЛНП. ЛПП образуется как промежуточный комплекс при превращении ЛОНП в ЛНП.

3.1.4. Липопротеиды низкой плотности

Липопротеиды низкой плотности (ЛНП) — самые богатые холестерином частицы (бета-липопротеиды); их плотность — 1,006—1,063 г/мл, молекулярная масса — $2{,}7—4{,}8 \cdot 10^6$ дальтон, размер — 21—25 нм. В состав их липидов входит 50% холестерина, 20% фосфолипидов и 7—10% триглицеридов. Основная функция ЛНП — транспорт холестерина. У здоровых людей 2/3 всего холестерина плазмы крови находится в составе ЛНП. Из всех классов липопротеидных частиц ЛНП наиболее атерогенны.

3.1.5. Липопротеиды высокой плотности

Липопротеиды высокой плотности (ЛВП) (от 1,063 до 1,21 г/мл) — альфа-липопротеиды, или ЛВП-частицы, наиболее богатые фосфолипидами. ЛВП подразделяют на подклассы: $ЛВП_1$ — имеют среднюю плотность и нередко описываются как «тонущие» ЛОНП, содержатся в очень небольших количествах; $ЛВП_2$ — относительно богатые липидами, коррелируют по содержанию с уровнем холестерина ЛВП; $ЛВП_3$ — относительно обедненные липидами, с более высоким содержанием белка, чем $ЛВП_2$.

В состав общей фракции ЛВП входит до 55% белка, 25—30% фосфолипидов и 16—20% холестерина, в основном эстерифицированного, немного триглицеридов. Среди липопротеидов этот класс наиболее подвержен изменениям. Концентрация ЛВП у женщин выше, чем у мужчин. Она увеличивается у бегунов и при гиперальфахолестеринемиях. Прием жирной пищи приводит к снижению содержания ЛВП в крови. Основная функция ЛВП — транспорт холестерина и фосфолипидов. Синтезируется ЛВП в печени и стенке кишечника. Если уровень ЛОНП и ЛНП в крови коррелирует с развитием атеросклероза, то ЛВП, напротив, обладает антиатерогенными свойствами. У здоровых людей около 25% холестерина плазмы крови находится в составе антиатерогенных ЛВП. Такое соот-

ношение обеспечивает равновесие прямого и обратного потоков холестерина в клетки и резистентность организма к атеросклерозу.

3.2. АПОЛИПОПРОТЕИНЫ

Каждый класс липопротеидов имеет в своем составе набор белков-аполипопротеинов. Их обозначают латинскими буквами A, B, C, D, E, F... Некоторые из них, в частности белки апо-B коррелируют с наличием атерогенных липопротеидов плазмы, а другие (апо-A) указывают на антиатерогенный потенциал.

Главная функция апопротеинов состоит в том, что они образуют с липидами растворимые комплексы, благодаря чему белки и липиды легко транспортируются кровью. Кроме того, апопротеины активируют отдельные реакции липидного обмена и участвуют во взаимодействии со специфическими рецепторами клетки, обеспечивая захват из клеток липопротеидных частиц (табл. 3.2; 3.3).

3.2.1. Апопротеины A

К семейству аполипопротеинов A относятся два главных белка ЛВП — апо-A-I и апо-A-II. Основной белок — апо-A-I, составляющий 70% всей массы белков. Он представлен одной пептидной цепью, содержащей 243 аминокислотных остатка. Второе место среди апобелков ЛВП по количественному содержанию занимает апо-A-II (20% белков частицы). Он состоит из двух одинаковых полипептидных цепей, содержащих по 77 аминокислотных остатков. Оба белка синтезируются в клетках печени и кишечника. Апо-A-I является коэнзимом лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), при действии которого происходит реакция эстерификации свободного холестерина ЛВП.

Апобелок A-IV синтезируется в тонком кишечнике и участвует в сборке хиломикронов. Это единственный апобелок, основная часть которого находится в свободной форме в плазме крови, а не в связи с липопротеидами. Апо-A-IV активирует ЛХАТ.

В аспекте генетической предрасположенности к атеросклерозу интересно, что синтез апо-A-I и апо-A-IV контролируется генами, локализованными на 11-й хромосоме, а апо-A-II — на 1-й хромосоме.

3.2.2. Апопротеины B

В крови апопротеин B находится в виде двух изоформ: апо-B-100 (м. м. 550 000) и апо-B-48 (м. м. 265 000). Основная часть апо-B-100 в плазме крови находится в ЛНП и в ЛОНП. Апо-

Таблица 3.2

Характеристика аnобелков плазмы здоровых голодных людей (цит. по Готто, 1986)

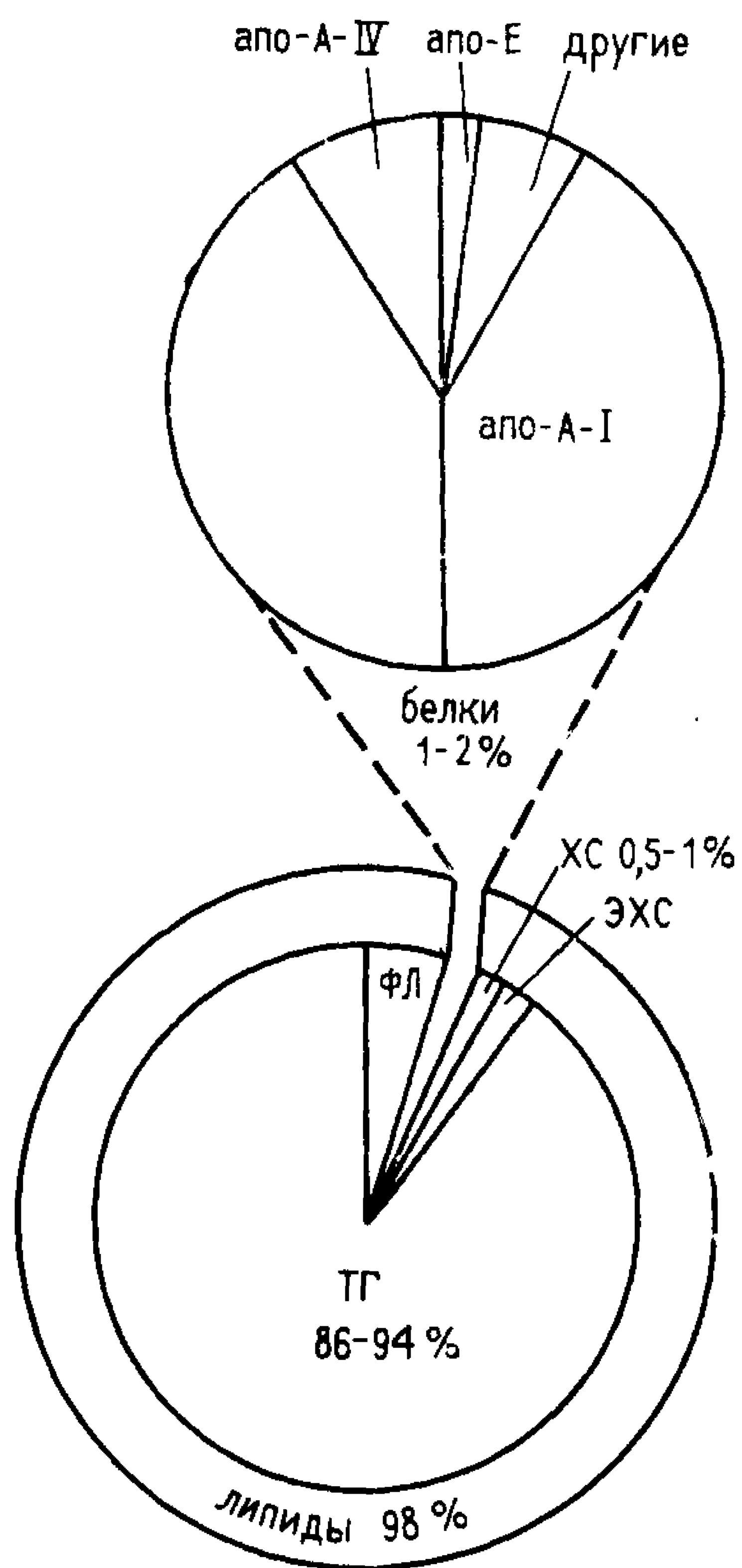
Аполипопротеины	Концентрация в плазме суммарная		Распределение между липопротеидами моль% для каждого белка				Место синтеза	Молекулярная масса, кД
	мг/дл	моль%	ЛВП	ЛНП	ЛПП	ЛОНП		
Апо-A-I	130	43	100				печень и кишечник	28
Апо-A-II	40	23	100				то же	17
Апо-A-IV							»	46(44)
Апо-B-48	80	5		82	8	2	кишечник	264
Апо-B-100							печень	550
Апо-C-I	6	9	97		1	2	то же	5,8(6,6)
Апо-C-II	3	3	60		10	30	»	9,1(8,9)
Апо-C-III	12	13	60	10	10	20	»	8,75(8,8)
Апо-D	10	5	100				»	22,0
Апо-E-II							»	35,0
Апо-E-III	5	2	50	10	20			
Апо-E-IV							»	54,8

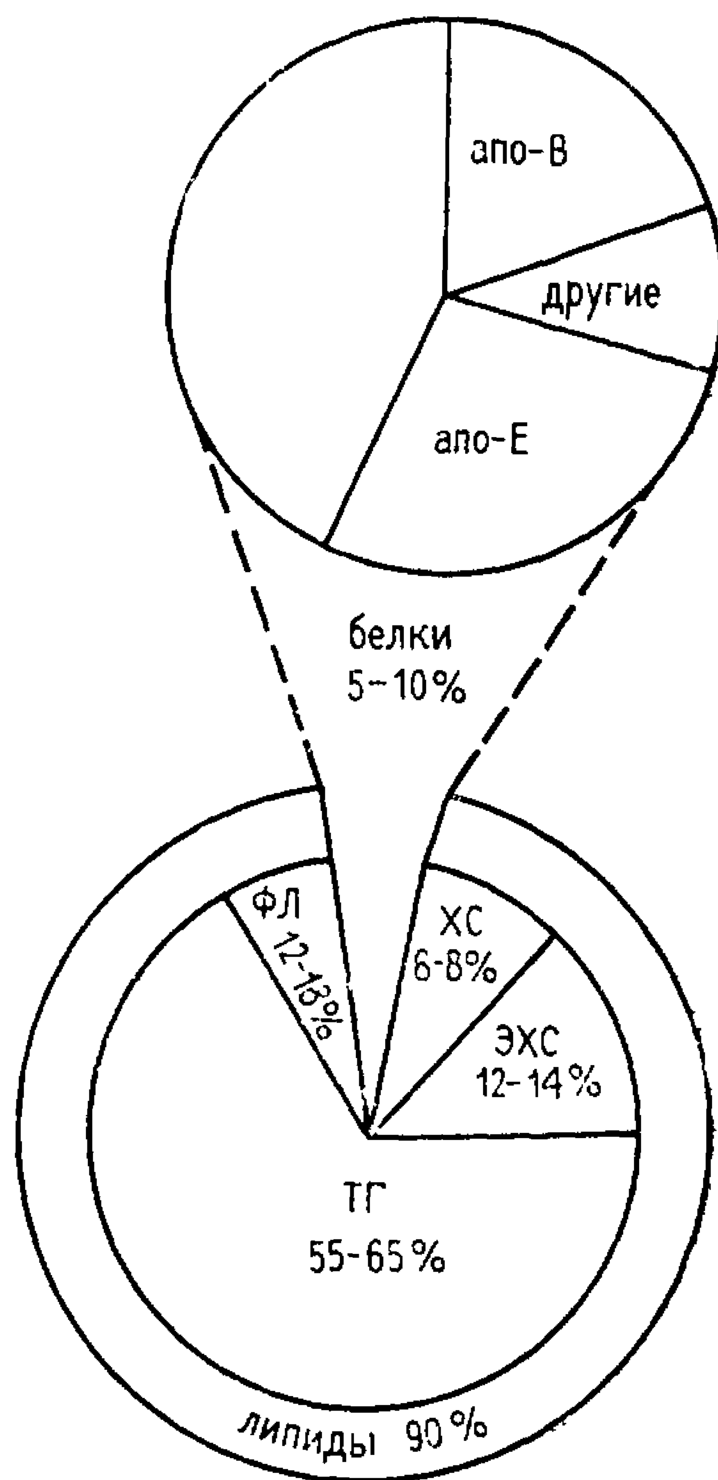
Таблица 3.3

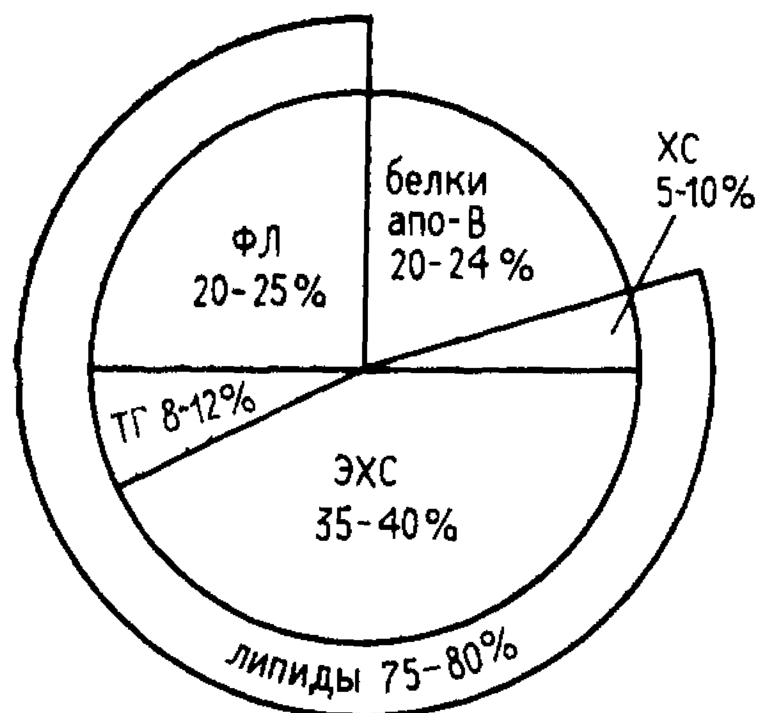
Основные функции аполипопротеинов (цит. по Готто, 1986 г.)

Аполипопротеины	Функция	Локализация генов аполипопротеинов, номер хромосомы*
Апо-A-I	кофактор лецитин-холестерин трансферазы (ЛХАТ)	11
Апо-A-II	структурный белок ЛВП; может быть активатором печеночной липазы	1
Апо-A-IV	функции мало изучены	11
Апо-B-100	синтез и транспорт ЛОНП и ЛНП	2
Апо-B-48	синтез и транспорт хиломикронов и ЛОНП; оба белка апо-В служат лигандами при взаимодействии с клеточными рецепторами	
Апо-C-I	активатор ЛХАТ	19
Апо-C-II	активатор липопротеинлипазы (ЛПЛ)	19
Апо-C-III	ингибитор липопротеинлипазы	11
Апо-D	участвует в метаболизме эфиров холестерина	3
Апо-E	обеспечивает фиксацию остаточных частиц, остающихся при метаболизме хиломикронов и ЛОНП на рецепторах клеток печени	19 ген представлен 7 вариантными аллелями: Е-1, Е-2, Е-3, Е-4, Е-8, Е-6, Е-7
Лп(а)	взаимодействует с фибрином, компонентами свертывания и противосвертывания	6

* Локализация дана по Breslow, 1988; Chan, 1990.







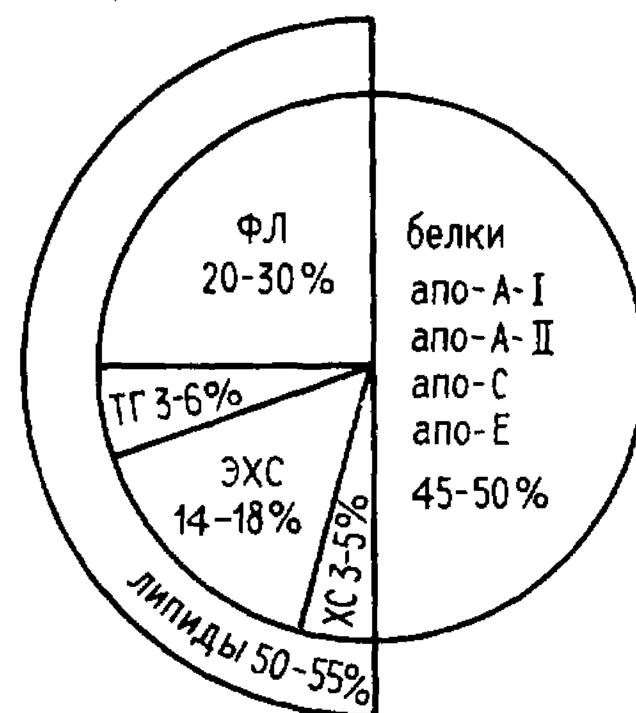


Рис. 3.2. Распределение липидов и белков в липопротеидных частицах (по Ассманну, 1982).

ХС — холестерин; ЭХС — эстерифицированный холестерин; ТГ — триглицериды; ФЛ — фосфолипиды; апо — апобелки

В — самый крупный апобелок — синтезируется в гепатоцитах и в энтероцитах и участвует в транспорте липидов эндогенного происхождения. Ген апо-В-100 локализован во 2-й хромосоме. При диабете, нефрозе, алкоголизме синтез апо-В-100 активируется.

Апо-В-48 представляет собой укороченную вдвое цепь апо-В-100. Этот белок синтезируется в энтероцитах и участвует в процессе солюбилизации холестерина и триглицеридов. Для всасывания 100 г триглицеридов и сборки хиломикронов энтероциты синтезируются 0,5 г апо-В-48 и 1 г апо-А-I и апо-А-IV. Холестерин, триглицериды, некоторые желчные кислоты являются, по-видимому, главными физиологическими активаторами синтеза апо-В-48, апо-А-I и апо-А-IV.

3.2.3. Апопротеины С

Все апо-С являются низкомолекулярными белками, молекула которых состоит из одной полипептидной цепи. Различают апо-С-I (м. м. 6625), апо-С-II (м. м. 8837), апо-С-III (м. м. 8704). Функционально эти три апобелка различаются следующим образом. Апо-С-I активирует лецитин-холестерин-ацилтрансферазу, апо-С-II — липопротеидлипазу, а апо-С-III ее ингибирует. Все апо-С-белки обладают способностью связывать фосфолипиды, формируя белковофосфолипидные комплексы.

3.2.4. Апопротеины Е

Апопротеин Е представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот. Он синтезируется в клетках многих органов — тонкого кишечника, почек, нервной системы, сосудистой стенки. Этот белок преобладает в спиномозговой жидкости и обеспечивает автономное снабжение мозга холестерином, так как липопротеиды крови не проникают через гематоэнцефалический барьер. Одна из функций апо-Е — направлять остатки хиломикронов в печень через специальные Е-рецепторы. Белок апо-Е также участвует в процессе откачки избытков холестерина из клеток печени, макрофагов и клеток нервной системы. При «аварийной» откачке печень синтезирует особые ЛОНП, обогащенные апо-Е и эфирами холестерина, а также частицы ЛВП, основным белком которых при этом является апо-Е. Ген, контролирующий синтез апо-Е, локализован в 19-й хромосоме и представлен семью вариантными аллелями: Е-I, Е-II, Е-III, Е-IV, Е-V, Е-VI, Е-VII.

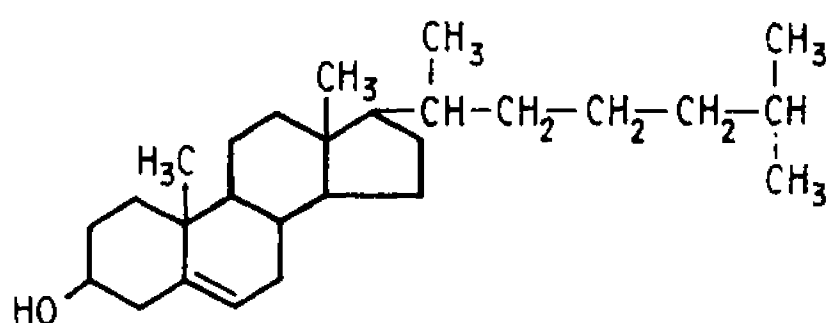
3.2.5. Липопротеин (а)

Липопротеин (а) [Лп(а)] — гликопротеид, имеющий по структуре частично гомологию с плазминогеном. Принадлежит к липопротеидным частицам, по размеру ближе всего находя-

щимся к ЛНП (средний радиус частицы — 26 нм, м. м. 280 000 — 700 000). Предполагают, что Лп(а) в физиологических условиях взаимодействует с фибрином и компонентами свертывающей и противосвертывающей систем. Более чем у половины людей, перенесших инфаркт миокарда, определяется повышенный уровень Лп(а). Особенно высок уровень Лп(а) у больных, перенесших инсульт. При эпидемиологическом обследовании значительного контингента были выявлены атерогенные функции Лп(а). Ген, контролирующий синтез Лп(а), локализован в 6-й хромосоме.

3.3. ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СОДЕРЖАНИЯ И ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА

Холестерин (холестерол) был открыт в XVIII в. как основной компонент желчных камней. Холестерин имеет формулу:



Еще в XIX в. холестерин был обнаружен в атероматозной бляшке. Интерес к изучению этого соединения резко возрос после того, как Н. Н. Аничковым и С. С. Халатовым было показано, что при длительном скармливании холестерина кроликам у них развивается поражение артерий, напоминающее атеросклероз человека. Это давало возможность на экспериментальной модели изучать механизмы формирования атеросклеротических поражений сосудов, пути лечения и профилактики этого тяжелого заболевания. В связи с тем что повышенное содержание холестерина в крови связывают с заболеванием атеросклерозом, нередко при слове «холестерин» формируется образ «врага» организма, однако это не совсем так. Холестерин является компонентом клеточных мембран, источником ряда биологически активных веществ — стероидных гормонов, витамина Д, желчных кислот (рис. 3.3). Биосинтез холестерина связан с цитоплазматическими частицами (микросомами и водорастворимыми белками плазмы). Строительным кирпичиком в синтезе холестерина является остаток уксусной кислоты, используемый в форме ацетилкоэнзима А. В процессе биосинтеза холестерина значительную роль играет мевалоновая кислота, мевалонат, сквален. Главным местом синтеза холестерина является печень.

3.3.1. Желчные кислоты. Желчно-каменная болезнь

В печени из холестерина синтезируются желчные кислоты, поступающие в желчь в виде солей (см. рис. 3.3). Основная

роль солей желчных кислот состоит в том, что они являются идеальными эмульгаторами жиров; более совершенного эмульгатора в природе нет. Пузырьки CO_2, образующиеся при взаимодействии HCl, поступающего из желудка пищевого комка с бикарбонатом в полости двенадцатиперстной кишки, вместе с желчными кислотами обеспечивают эмульгирование жиров до тончайших капель, настолько малых, что некоторые триглицериды могут всасываться и переходить в энтероциты непосред-

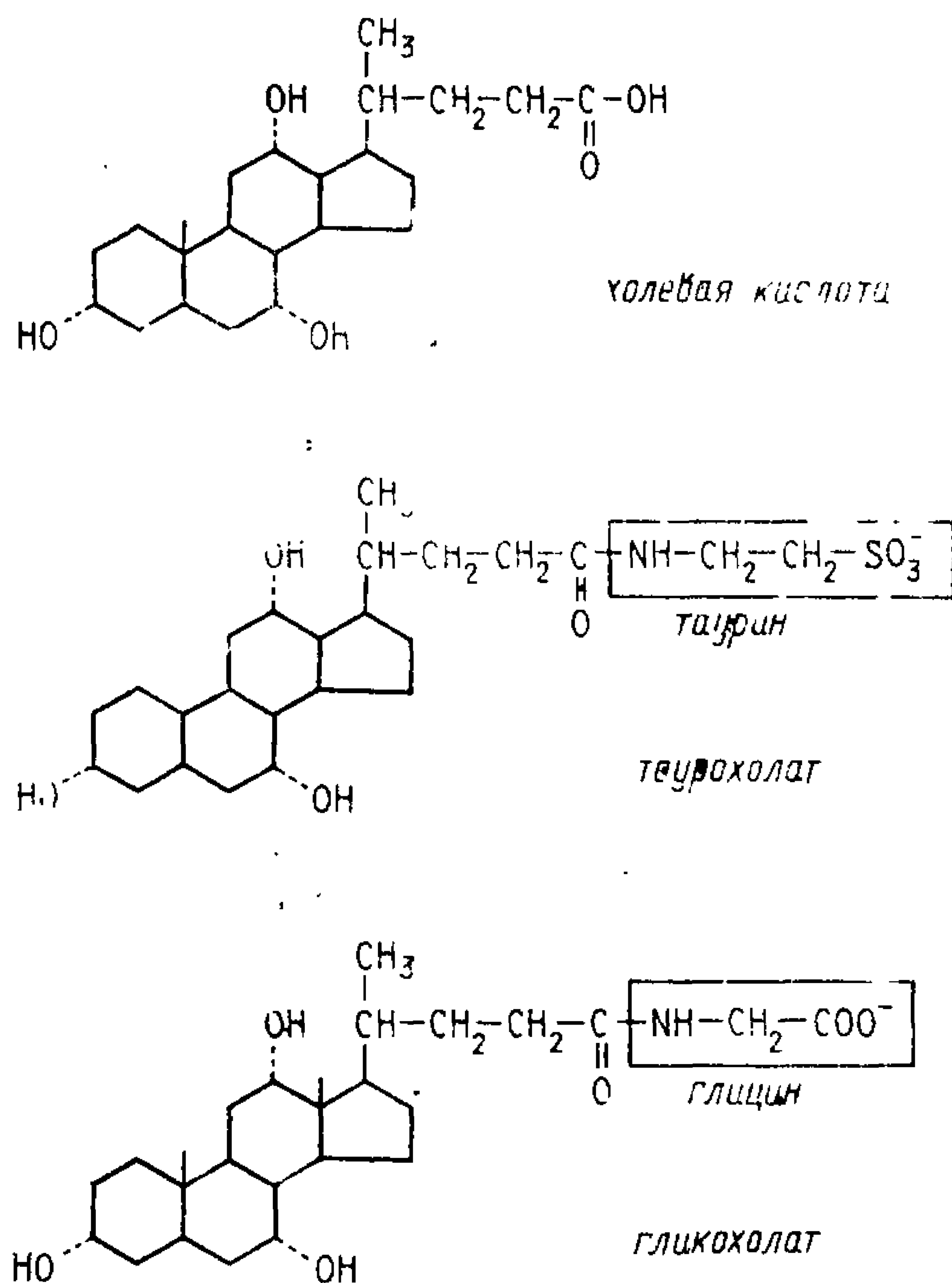


Рис. 3.3. Холевая кислота и ее конъюгаты

ственно. После того как желчные кислоты выполнят свою роль, примерно 85% из них реабсорбируется и снова поступает в печень и желчный пузырь. Печень не пассивна в этом процессе. Помимо первоначального синтеза, она дополнительно синтезирует холестерин для восполнения его частичной потери. Концентрация желчных солей варьирует от 1,5 до 9% на выходе. Основными компонентами желчи являются гликохолевая (холилглицин) и таурохолевая (холилтаурин) кислоты. Соотношение этих кислот в желчи человека 3:1. Желчь содержит, помимо солей желчных кислот, еще два главных липидных компонента — фосфатидилхолин и холестерин. Концентрация холестерина в пузырной желчи может достигать 1%. Синтезированная в печени желчь через желчный пузырь поступает в две-

надцатиперстную кишку. Нарушение оттока желчи и концентрации ее компонентов вызывает образование желчных камней и желчно-каменную болезнь. В образовавшихся желчных камнях содержится в относительных концентрациях 12,5% желчных кислот, 1% холестерина, 2,5% биллирубина. Желчно-каменная болезнь — довольно распространенная патология. Небольшие желчные камни имеются у одной трети населения Земли, а к пожилому возрасту этим недугом страдают более головины людей. Желчные камни, формируясь в желчном пузыре и желчных протоках, обладают различной степенью травматичности. Операции по удалению желчных камней широко распространены.

3.3.2. Параметры содержания и обмена холестерина

Холестерин в определенных количествах необходим для нормальной жизнедеятельности организма, но при избытке он способствует развитию атеросклероза. Высшие животные выработали механизм синтеза холестерина и, кроме того, он поступает в организм с пищей. Холестерина много в большинстве тканей животного организма, но наиболее богаты им печень, почки, мозг, яйца, икра. На 100 г продукта холестерина содержится: в почках — 1120 мг, печени трески (консервированной) — 740 мг, говяжьей печени — 440 мг, вымени — 360 мг, рыбной икре — 300 мг, яйце — желток — 200 мг, в мясе креветки — 150 мг. Норма потребления холестерина для взрослого человека около 300 мг в сутки. Нетрудно подсчитать, что съеденные два яичных желтка уже полностью обеспечат суточную потребность организма в холестерине. Известно, что человек постоянно превышает норму и получает с пищей 0,5—1 г этого вещества в сутки. Норма содержания холестерина в крови в различных руководствах приводится разная; однако чаще всего встречаются цифры 150—200 мг %, в переводе на единицы системы СИ — 150—200 мг/дл или 4,03—5,2 ммоль/л. При концентрации холестерина в плазме крови до 200 мг/дл, что соответствует 155 мг/дл холестерина ЛНП, сохраняется в среднем «нулевой баланс» холестерина в сосудистой стенке. Кратковременно допустимо небольшое превышение нормы содержания холестерина, однако, по данным многолетних наблюдений, частота заболевания ишемической болезнью сердца возрастала втрое при длительном стабильном повышении содержания холестерина в крови на 60 мг/дл. Иначе говоря, стойкое превышение ее хотя бы на 2 мг/дл ведет к росту вероятности смерти от инфаркта миокарда и инсульта на 1%. Увеличению уровня холестерина в крови способствует потребление животных жиров, основную часть которых составляют насыщенные жирные кислоты. Включение в пищу полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в растительных маслах, рыбе, орехах, продуктах моря, приводит к снижению уровня холестерина в

крови. Наибольшее количество этих кислот содержится в рыбе, кукурузном, оливковом и соевом маслах.

В организме человека и животных холестерин содержится как в виде эфиров с жирными кислотами (эстерифицированный), так и в свободном состоянии (неэстерифицированный). Свободный холестерин входит преимущественно в состав мембран клеток и клеточных органоидов, а эстерифицированный — в цитоплазму клеток. В плазме крови две трети приходится на эфиры холестерина, одна треть — на свободный холестерин. Запасы холестерина в организме человека распределены неравномерно: в клетках и тканях сконцентрировано 93%, в циркулирующей крови — 7%. В норме 70% холестерина плазмы находится в составе атерогенных ЛНП и ЛОНП, тогда как в составе антиатерогенных ЛВП циркулирует около 25—30%. При таком соотношении сохраняется баланс притока и оттока холестерина в сосудистой стенке.

3.3.3. Кругооборот холестерина

Главными реакциями, определяющими стабильные концентрации атерогенных липопротеидов в кровотоке, являются: 1) скорость синтеза холестерина и липопротеидов; 2) скорость выведения липопротеидов из кровотока; 3) скорость выведения холестерина из организма.

Печень и тонкий кишечник являются главными органами, регулирующими постоянную концентрацию атерогенных липидов в организме, так как более 50% этих частиц синтезируется и выводится печенью. Периферические ткани вносят существенный вклад преимущественно в утилизацию атерогенных липопротеидов, так как они не производят аполипопротеины и выводят холестерин главным образом с помощью ЛВП, т. е. они как бы запрограммированы на утилизацию холестерина из ЛНП, циркулирующих в кровотоке. В кругообороте холестерина, помимо липопротеидов и апобелков, принимают участие многие ферменты — липопротеинлипаза, ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза, лецитин-холестерин-трансфераза (ЛХАТ). Клетки печени выполняют роль «центральной диспетчерской» в распределении холестерина в организме. Там существует, по-видимому, несколько «программ» распределения холестерина по разным тканям в разной молекулярной упаковке. Пищевые нагрузки холестерином возникают как следствие преимущественного питания человека жирами животного происхождения.

Для обеспечения энергетических потребностей человек ежедневно поглощает не менее 100—120 г жиров, с которыми в кишечник попадает около 1 г холестерина. В просвете кишечника триглицериды расщепляются в значительной части до свободных жирных кислот и 2-моноацилглицерина. В ворсинках эпителия тонкого кишечника при всасывании ресинтезируются

триглицериды, а холестерин превращается в эфиры холестерина. Триглицериды и эфиры холестерина упаковываются в крупные псевдомицеллы, где в переносе липидов участвуют аполипротеины A-I, A-IV, B-48, B-100. С помощью хиломикронов пищевой холестерин и триглицериды транспортируются из энтероцитов в лимфу, кровь и далее в печень (рис. 3.4).

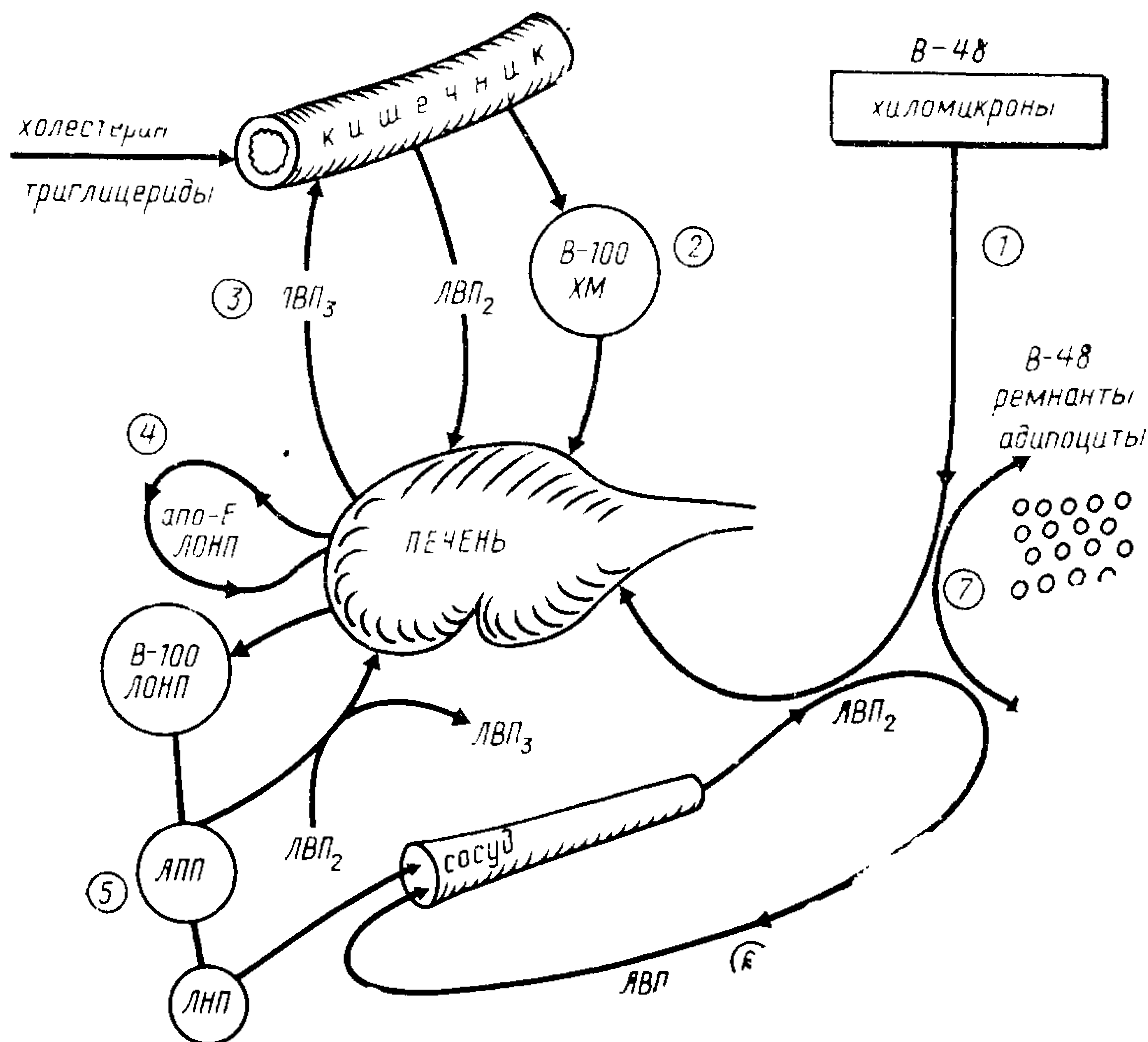


Рис. 3.4. Схема кругооборота холестерина в организме человека.
1 — поток холестерина из тонкого кишечника в печень, опосредуемый хиломикронами, содержащими апобелок В-48; *2* — поток холестерина из кишечника в печень, опосредуемый хиломикронами, содержащими апобелок В-100; *3* — кругооборот холестерина между печенью и тонким кишечником, опосредуемый ЛВП; *4* — рециркуляция триглицеридов и холестерина из печени в кровь с помощью ЛОНП, богатых апобелком Е; *5* — кругооборот триглицеридов и холестерина печень—кровь в составе липопротеидов очень низкой плотности, сопряженный с образованием липопротеидов низкой плотности; *6* — обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень, опосредуемый ЛВП; *7* — кругооборот триглицеридов и холестерина между адипоцитами и кровью, опосредуемый ЛВП (по Репину и Смирнову, 1989)

В тонком кишечнике образуются два вида хиломикронов: одни имеют целую молекулу апобелка В-100, другие используют вдвое укороченную молекулу — апобелок В-48. Липопротеиды, содержащие апобелок В-100, удаляются из кровотока без предварительного контакта и обмена в крови с ЛВП. Хиломикроны, содержащие апобелок В-48, направляются в печень

и удаляются только после предварительного контакта с частицами ЛВП₂. При обмене ЛВП₃ переносят на хиломикроны эфиры холестерина, холестерин, апобелки Е и С-II, а в обмен получают весь набор апо-А (А-I, А-IV, А-II). Апобелок С-II инактивирует липопротеидлипазу в разных органах, и высвобождающиеся жирные кислоты поступают в клетки. Остаточные хиломикроны (ремнанты) захватываются печенью, и весь пищевой холестерин попадает в гепатоциты. После этого избыток пищевого холестерина и триглицеридов секретируется в кровоток в виде ЛОНП. Часть ЛОНП превращается в ЛНП и используется для снабжения периферических клеток холестерином.

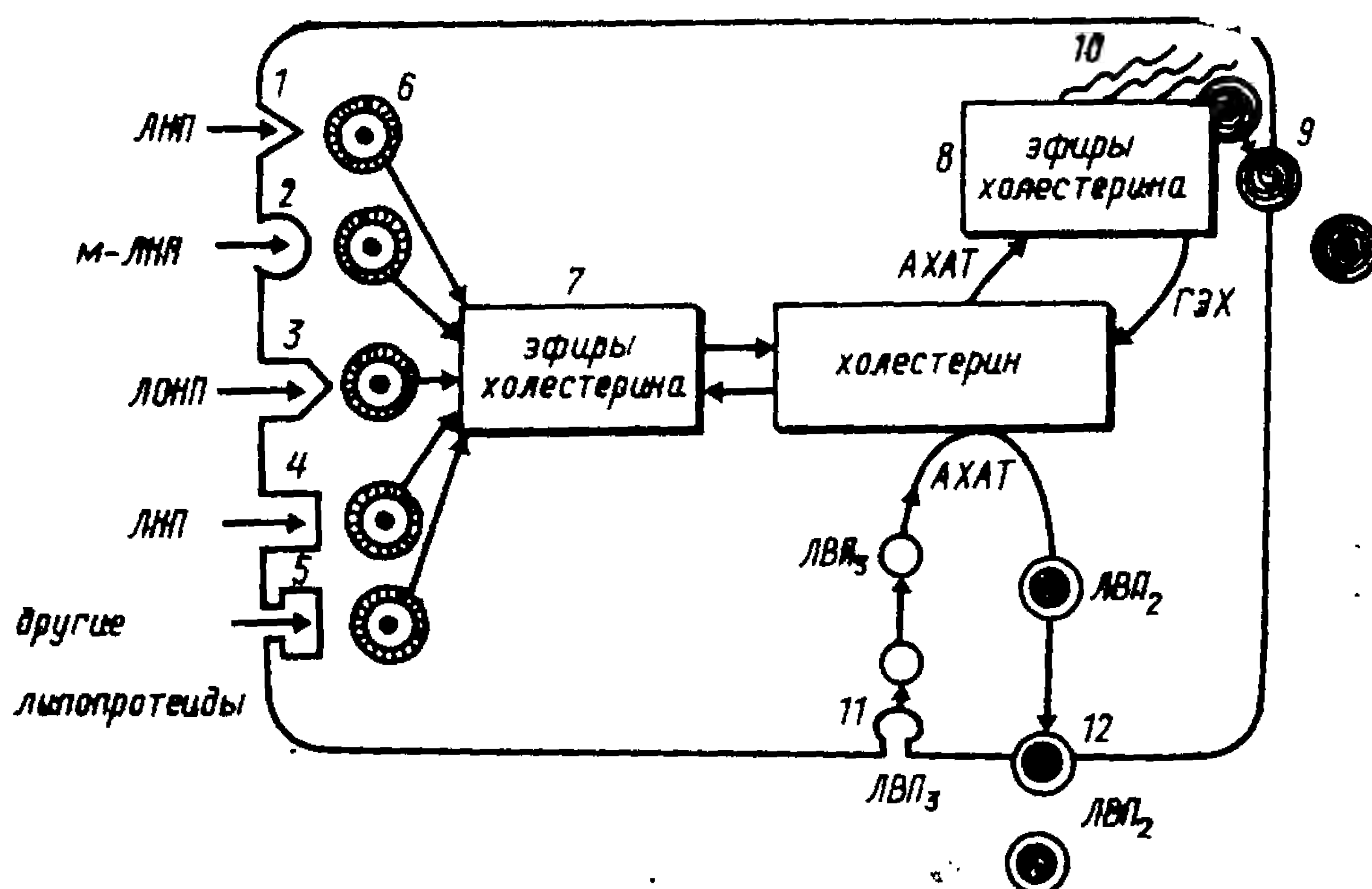


Рис. 3.5. Баланс обмена холестерина в макрофагах.
1 — ЛНП-рецептор; *2* — скевенджер-рецептор для поступления модифицированных м-ЛНП в клетки; *3* — рецептор для ЛОНП; *4* — Fc-рецептор для поступления комплексов ЛНП с иммуноглобулином *IgG*; *5* — рецепторы для других атерогенных липопротеидов, включая Лп(а); *6* — эндосома с липопротеидной частицей; *7* — пул холестерина и его эфиров в лизосомах; *8* — пул холестерина в цитоплазме (липидные капли); *9* — мультиламеллярные везикулы; *10* — гипертрофия мембран эндоплазматического ретикулума; *11* — ЛВП-рецептор; *12* — ретроэндоцитоз ЛВП-частиц; АХАТ — фермент, эстерифицирующий холестерин жирными кислотами; ГЭХ — гидролаза эфиров холестерина (по Репину, Смирнову, 1989)

Большую роль в кругообороте холестерина играет процесс его обратного транспорта из клеток, осуществляемый ЛВП. Из фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток ЛВП способны эвакуировать холестерин двумя путями:

1) через водную фазу по градиенту концентрации;

2) путем прямого контакта с плазматической мембраной клеток, в том числе с участием ЛВП рецептора (рис. 3.5).

Преобладающая масса холестерина переносится из клеток в кровь через водную фазу, причем ЛВП работает как помпа в цикле перекачки холестерина. Взаимодействие частицы ЛВП с клетками опосредуется рецепторным белком и сопровождается возникновением каскада реакций в клетке: а) обеспечивается «откачка» холестерина не только из плазматической, но и из внутренней мембраны; б) в клетке возникают вторичные сигналы — посредники, активирующие синтез холестерина, блокирующие его эстерификацию; в) макрофаги выполняют роль клеток-мусорщиков, захватывая липопротеиды, обломки клеток, модифицированные липопротеиды.

Таким образом, ЛВП являются важным антиатеросклеротическим фактором. Как же повысить содержание ЛВП в крови? Одним из факторов, способствующих этому, является включение в диету полиненасыщенных жирных кислот.

3.4. НАСЫЩЕННЫЕ И НЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Жирные кислоты входят в состав нейтральных жиров. Насыщенные жирные кислоты присутствуют главным образом в жирах животного происхождения, которые застывают при комнатной температуре. Наиболее важными компонентами животных жиров являются жирные кислоты с 16-, 18- и 20-ю атомами углерода. По данным рентгеноструктурного анализа монокристаллов высших жирных кислот, насыщенные углеводородные цепи представляют собой зигзагообразные структуры, в которых атомы углерода находятся на равных расстояниях друг от друга (табл. 3.4). Мононенасыщенные жирные кислоты имеют одну двойную связь, например



Полиненасыщенные жирные кислоты имеют две и более двойных связей. В большинстве жирных кислот первая имеющаяся двойная связь расположена между 9-м и 10-м атомами углерода, она обозначается Δ 9. Дополнительные двойные связи обычно расположены между Δ 9-двойной связью и метильным концом цепи. Их положение обозначается таким же способом — по номеру первого от CH_3-конца атома C двойной связи (Δ 6, Δ 3 и т. п.). Две двойные связи в жирных кислотах не бывают сопряженными, а всегда между ними находится метиленовая группа: $—CH=CH—CH_2—CH=CH—$.

Некоторые полиненасыщенные жирные кислоты не синтезируются в организме, а могут быть получены только с пищей. Такие кислоты называются эссенциальными. К ним принадлежат линолевая и линоленовая кислоты. В отсутствии линолевой кислоты замедляется развитие организма, возникают дерматиты, диспепсии. Коровье молоко содержит, помимо других жиров, 1% линолевой кислоты, женское молоко — 12—15%.

Таблица 3.4

Наиболее важные и часто встречающиеся жирные кислоты

Формула	Тривиальное название	Код	Положение терминальной (ω) двойной связи	Систематическое название	Международный символ некоторых кислот
Насыщенные жирные кислоты					
H_3C…COOH	пальмитиновая	C 16:0	—	н-гексадекановая	
H_3C…COOH	стеариновая	C 18:0	—	н-октадекановая	
Моноеновые жирные кислоты					
H_3C…COOH	олеиновая	C 18:1	ω—9	9-октадеценовая	
Полиеновые жирные кислоты					
H_3C…COOH	линолевая	C 18:2	ω—6	9, 12-октадекадиеновая	
H_3C…COOH	линоленовая	C 18:3	ω—3	9, 12, 15-октадекатриеновая	
COOH, CH_3	дигомо-γ-линолевая	C 20:3	ω—6	8, 11, 14-эйкозатриеновая	ETrA
COOH, CH_3	арахидоновая	C 20:4	ω—6	5, 8, 11, 14-эйкозатетраеновая	ETA, AA
COOH, CH_3	тимнодоновая	C 20:5	ω—3	5, 8, 11, 14, 17-эйкозапентаеновая	EPA
		C 20:6	ω—3	5, 8, 11, 14, 17, 20-докозагексановая	DHA
	докозагексановая				

Примечание. Код обозначает число углеродных атомов (C 20) и число двойных связей (:5), т. е. C 20:5, нередко код кислоты включает и положение терминальной (омега) связи — C 20:5ω3 (так условно записывается эйкозапентаеновая кислота).

Линолевая кислота является предшественником арахидоновой кислоты. Арахидоновая — важный компонент в составе структурных липидов мембран, особенно мембран нейронов. Для молодого и растущего организма баланс животных и растительных жиров должен составлять 2 : 1, для пожилых людей — 1 : 1, при некоторых гиперлипидемиях — 1 : 2.

3.5. СОДЕРЖАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЛИПИДОВ В ПИЩЕ. РАЦИОНАЛЬНЫЕ НОРМЫ

Рассмотрим некоторые аспекты липидного питания. Жиры— это важнейший энергетический материал и одновременно энергетический резерв организма. Они не только входят в состав каждой клеточной мембраны, но и создают в организме жировые депо, откладываясь в адипоцитах, которые при необходимости организм использует. При организации рационального питания жиры должны составлять около 30% общей калорийности пищи. Человеку необходимо 80—100 г жиров в день. В 100 г различных продуктов жира содержится: говядина жирная — 20 г, свинина 30—50 г, гусиное, утиное мясо — 30 г, сосиски, колбасы — 15—30 г, сыр жирный — 30 г, сметана — 25 г, молоко — 3 г. Незаменимые жирные кислоты — линолевая и линоленовая — обязательно должны быть в рационе. Они содержатся в растительных маслах, орехах, жире некоторых рыб и морских млекопитающих (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Содержание жирных кислот и холестерина в жирах животного и растительного происхождения

Продукты	Жирные кислоты, %			Холестерин на 100 г, г
	преобладают	насыщенная	ненасыщенная	
Сливочное масло	пальмитиновая	50	5	0,3
Говяжий жир	стеариновая	50	2—5	0,1
Бараний жир	олеиновая	45	2—5	0,08
Свиной жир	олеиновая	50—52	9	0,08
Подсолнечное масло	в основном линолевая			
Кукурузное масло	»			
Хлопковое масло	»			
Льняное масло	в основном линоленовая			
Конопляное масло	»			
Соевое, горчичное масло	присутствуют обе кислоты			

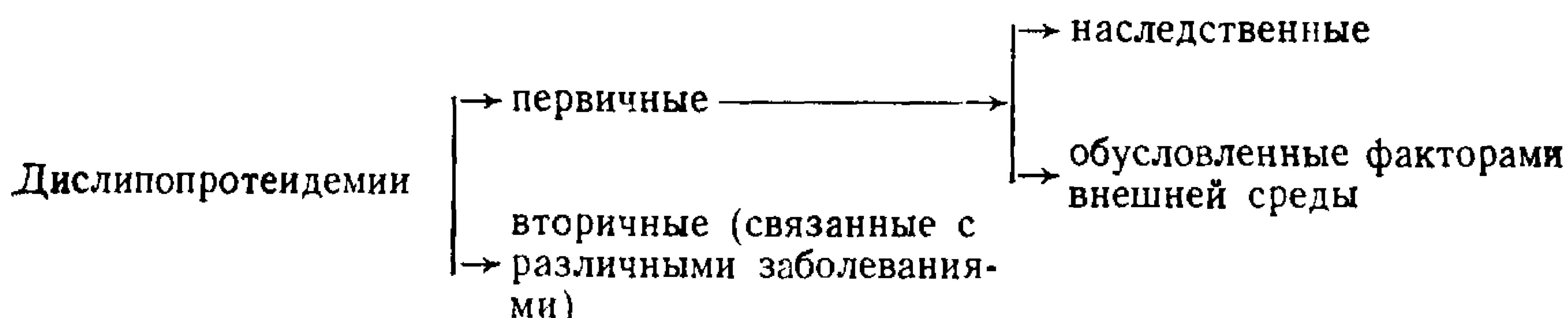
3.6. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ КРОВИ. ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ. ТИПЫ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ

Изучение различных типов нарушения обмена липидов, идентификация и классификация их, определение вклада различных генов в развитие атеросклероза и его семейных, нас-

ледственных форм явилось значительным достижением фундаментальной науки. Обмен липидов и липопротеидов в организме контролируют более 100 генов. Состояния, связанные с нарушением этого обмена, получили название дислипопротеидемий (ДЛП). Определение характера ДЛП имеет большое значение в медицинской практике, поскольку нарушение метаболизма липидов и липопротеидов связано с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний. Определение ДЛП обусловливает дифференцированный подход к терапии, тактику лечения и коррекции возникших нарушений.

Дислипопротеидемии и, как частный их случай, гиперлипидемии (ГЛП) различают первичные и вторичные, обусловленные проявлением других заболеваний.

Значительную часть составляют первичные ДЛП, связанные с воздействием факторов внешней среды (питанием).



Среди первичных форм ДЛП наследственно обусловленные составляют 5—7%.

Проявление вторичных форм ДЛП во многом зависит от характера заболевания и при успешном его лечении показатели липидов и липопротеидов нормализуются. Классификацию ГЛП предложил в 1967 г. Фредриксон, затем она была одобрена ВОЗ. Для определения типа ГЛП применяются методы электрофореза на хроматографической бумаге (рис. 3.6), в полиакриламидном геле, ультрацентрифугирование. Типы ГЛП обозначают римскими буквами: I, IIa, IIб, III, IV и V.

I тип: гиперхиломикронемия. Синоним: индуцированная жирами липемия. Характерно высокое содержание хиломикронов при нормальном или незначительном повышении ЛОНП (см. рис. 3.5). Хиломикроны не атерогенны, и атеросклероз при этом типе ГЛП практически не встречается.

II тип: гипер-бета-липопротеидемия. Синонимы: семейная гиперхолестеринемия, множественная бугорчатая ксантома. Делится на два подтипа (см. рис. 3.6). Подтип IIa — повышено содержание ЛНП в крови при нормальном содержании ЛОНП. Подтип IIб — одновременно повышено содержание ЛНП и ЛОНП. У пациентов со II типом ГЛП рано развиваются атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, наблюдается отложение ксантом — твердых бугорков жира.

III тип: дисбета-липопротеидемия. Синонимы: семейная гиперхолестеринемия, индуцированная углеводами гиперлипемия, «флотирующая» бета-гиперлипемия. При III типе ГЛП отме-

чается высокая степень поражения атеросклеротическим процессом всего сосудистого русла, даже периферических сосудов. Клинические признаки атеросклероза проявляются после 20 лет поражением сердечно-сосудистой системы и ксантоматозом век и складок ладоней, характерно развитие ожирения, диабета (см. рис. 3.6).

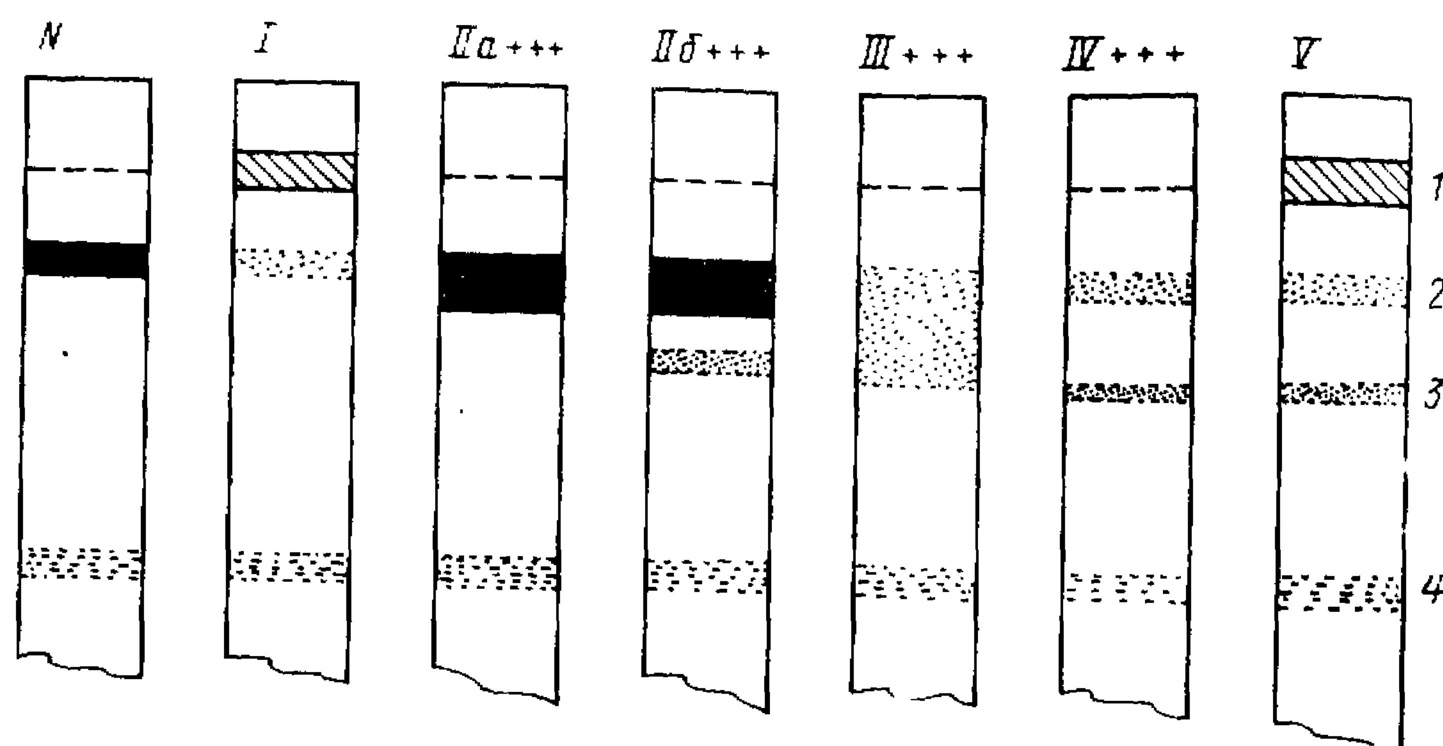


Рис. 3.6. Распределение липопротеидов плазмы методом электрофореза на бумаге.

1 — старт и хиломикроны, которые остаются на старте; *2* — бета-липопротеиды (липопротеиды низкой плотности); *3* — пре-бета-липопротеиды (липопротеиды очень низкой плотности); *4* — альфа-липопротеиды; *N* — норма, I—V — типы гиперлипидемий (ГЛП) (по Климову, Никульчевой, 1984); знак «+» обозначает степень атерогенности

IV тип: гипер-пре-бета-липопротеидемия. Синонимы: индуцированная углеводами липемия, семейная эссенциальная гиперлипемия. В крови повышен уровень ЛОНП при нормальном или сниженном содержании ЛНП и отсутствии хиломикронов (см. рис. 3.6). Клинические проявления IV типа ГЛП не являются строго специфичными: при нем могут наблюдаться поражения как коронарных, так и периферических сосудов. При IV типе ГЛП атеросклероз развивается медленнее, чем при II и III типах, и его клинические проявления наблюдаются чаще у взрослых и пожилых людей.

V тип: гиперхиломикронемия и гипер-бета-липопротеидемия. Синонимы: комбинированная липемия, вызванная нарушением обмена как жиров, так и углеводов. В крови отмечается наличие хиломикронов и повышение концентрации ЛОНП. Для клиники характерно сочетание диабета и ожирения, клинические проявления сходны с ГЛП I типа. В популяции V тип ГЛП встречается крайне редко — 1%.

Разработанная классификация сыграла большую роль в практической медицине, так как определила дифференцированный подход в лечении и коррекции нарушений обмена липопротеидов и липидов. Дальнейшее развитие этой классификации,

а также открытие антиатерогенных свойств ЛВП, привело к описанию следующих типов ДЛП:

абеталипопротеидемия — отсутствие или резкое снижение ЛНП;

гипо-бета-липопротеидемия — пониженное содержание ЛНП;

дис-альфа-липопротеидемии — ЛВП повышены, понижены или отсутствует нормальный состав ЛВП (танжерская болезнь, гипо-альфа-липопротеидемия).

Генетически обусловленные дефекты обмена липопротеидов наследуются в основном по аутосомнорецессивному типу. В настоящее время известно более 300 аномалий генов, контролирующих липопротеидный и холестериновый обмен и вызывающих ускоренное развитие атеросклероза.

Атерогенные ДЛП играют ведущую роль в развитии атеросклероза, поэтому профилактика и лечение этого тяжелого заболевания должны быть направлены на уменьшение содержания атерогенных липопротеидов в крови и повышение антиатерогенных — на восстановление сбалансированного обмена липидов и липопротеидов. Это достигается применением как специально разработанных диет, так и фармакологическими препаратами с учетом типа ДЛП. Цель этих мероприятий — сдержать развитие атеросклероза. Быть или не быть атеросклерозу — зависит от большого числа средовых, пищевых, генетических, этнических факторов, определяющих как чувствительность, так и резистентность к этому заболеванию.

3.7. ФОРМИРОВАНИЕ И СТРУКТУРА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ. ТРОМБОЗ

Термин атеросклероз точно отражает происходящие в стенке сосудов изменения при этом заболевании. Слово «атере» (греч.) означает «кашица». Оно указывает на формирование в стенке сосудов кашицеобразных липидных отложений, дальнейшее их склерозирование (склерозис) и уплотнение.

По определению Всемирной организации здравоохранения, «Атеросклероз — это вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающих накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии)». Это определение отражает в основном только видимые поздние изменения в сосудах и ничего не говорит о ранних признаках заболевания в крови и тканях, о клинических проявлениях атеросклероза (рис. 3.7).

3.7.1. Факторы риска

Атеросклероз — мультифакторное заболевание, возникновение которого связано с многими факторами риска:

1) увеличение в циркулирующей крови уровня холестерина и атерогенных липидов; часто связано с избыточной кало-

рийностью пищи, избыточным содержанием в ней насыщенных жирных кислот, углеводов (особенно высокорафинированных);

2) гипертензия;
3) нервный фактор — эмоциональные перегрузки, стресс, психоневрологический тип личности;
4) курение;
5) гиподинамия;
6) избыточная масса тела;

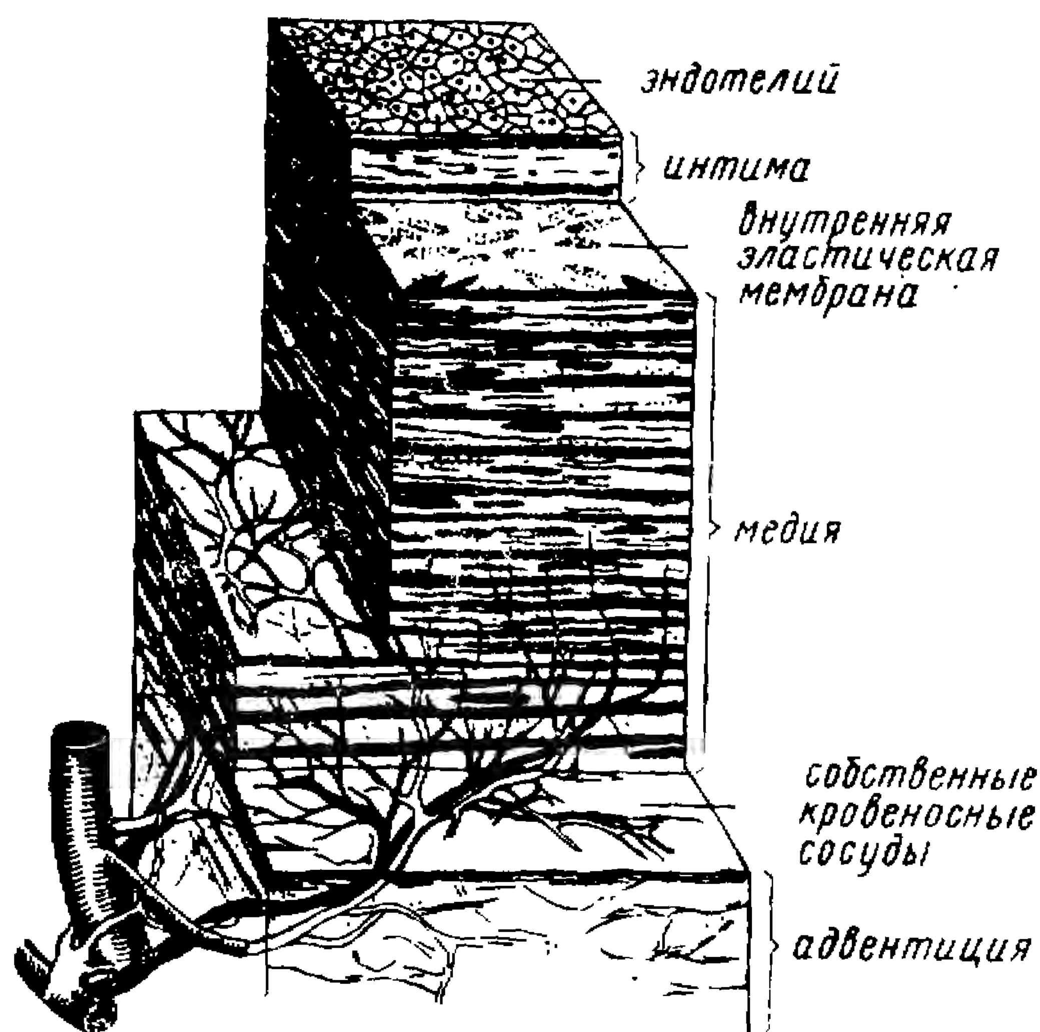


Рис. 3.7. Схема строения артериальной стенки (по Климову, 1981)

7) нарушения свертывания крови;
8) гипофункция щитовидной железы;
9) нарушение толерантности к глюкозе;
10) генетическая предрасположенность к заболеванию и многие другие.

3.7.2. Роль нарушения обмена липидов в механизмах возникновения атеросклероза

На самых ранних стадиях развития атеросклероза возникают локальные и системные биохимические нарушения обмена холестерина и липопротеидов — состояния, описанные как дислипопротеидемии (разд. 3.6). В эпидемиологических исследованиях показано, что в 2/3 случаев атеросклероз начинается с повышения содержания в плазме крови атерогенных частиц, содержащих холестерин, а в качестве главного белка — апо-

протеин В. В 1/3 случаев начало атерогенеза объясняют снижением концентрации антиатерогенных ЛВП. «Бесконтрольное» поступление атерогенных липидов из плазмы крови в артериальную стенку, взаимодействие их с клетками интимы приводит к внесению в них опасных для самой клетки количеств холестерина. Развитию атеросклеротических образований способствует как дислипопротеидемия, так и повышенная проницаемость артериальной стенки к апо-В-содержащим липопротеидам. Различают определенные стадии и фазы атеросклероза.

3.7.3. Ранние стадии развития атеросклероза

Самым ранним морфологическим проявлением развития атеросклероза (экспериментальные наблюдения) является изменение надэндотелиального слоя гликокаликса. Он набухает, разрыхляется, а затем в отдельных местах полностью исчезает с эндотелиальной поверхности. В этих участках идет прилипание к эндотелиальным клеткам тромбоцитов и фибрина. В результате повышения проницаемости идет активация процесса захвата клетками липопротеидных частиц (эндоцитоз), возникают микроповреждения. Появляются поля гетерогенного эндотелия, кластеры разных по величине клеток. Гетерогенность клеток имеет множественную природу. Появляются гигантские многоядерные клетки. Меняется метаболизм, рецепторная активность клеток по отношению к липопротеидам, их реакции на физиологические и патофизиологические стимулы. Нарастает уровень разупорядоченности в локальной организации сосудистой стенки. Возрастает проницаемость монослоя к белкам и клеткам крови (рис. 3.8).

3.7.4. Пенистые клетки

Под эндотелием скапливаются моноциты, которые трансформируются в макрофаги. Активированные макрофаги секретируют в окружающую среду множество сигнальных веществ, в том числе модифицирующих гладкомышечные клетки. Макрофаги в субэндотелиальном слое поглощают большое количество липидов и превращаются в так называемые пенистые клетки (рис. 3.9).

Процесс превращения макрофагов в пенистые клетки можно представить следующим образом. Вначале вокруг ядра появляются мелкие капли липидов в виде тонкого ободка, ядро при этом сохраняет свое строение. Далее липидами заполняется вся цитоплазма клеток. Они приобретают характерную для пенистых клеток овальную форму, среди них постоянно присутствуют лимфоциты. Пенистые клетки, цитоплазма которых заполнена липидами, имеют только остатки и фрагменты редуцированных органелл. Они локализуются прежде всего в гиперпластическом или соединительнотканном слоях интимы,

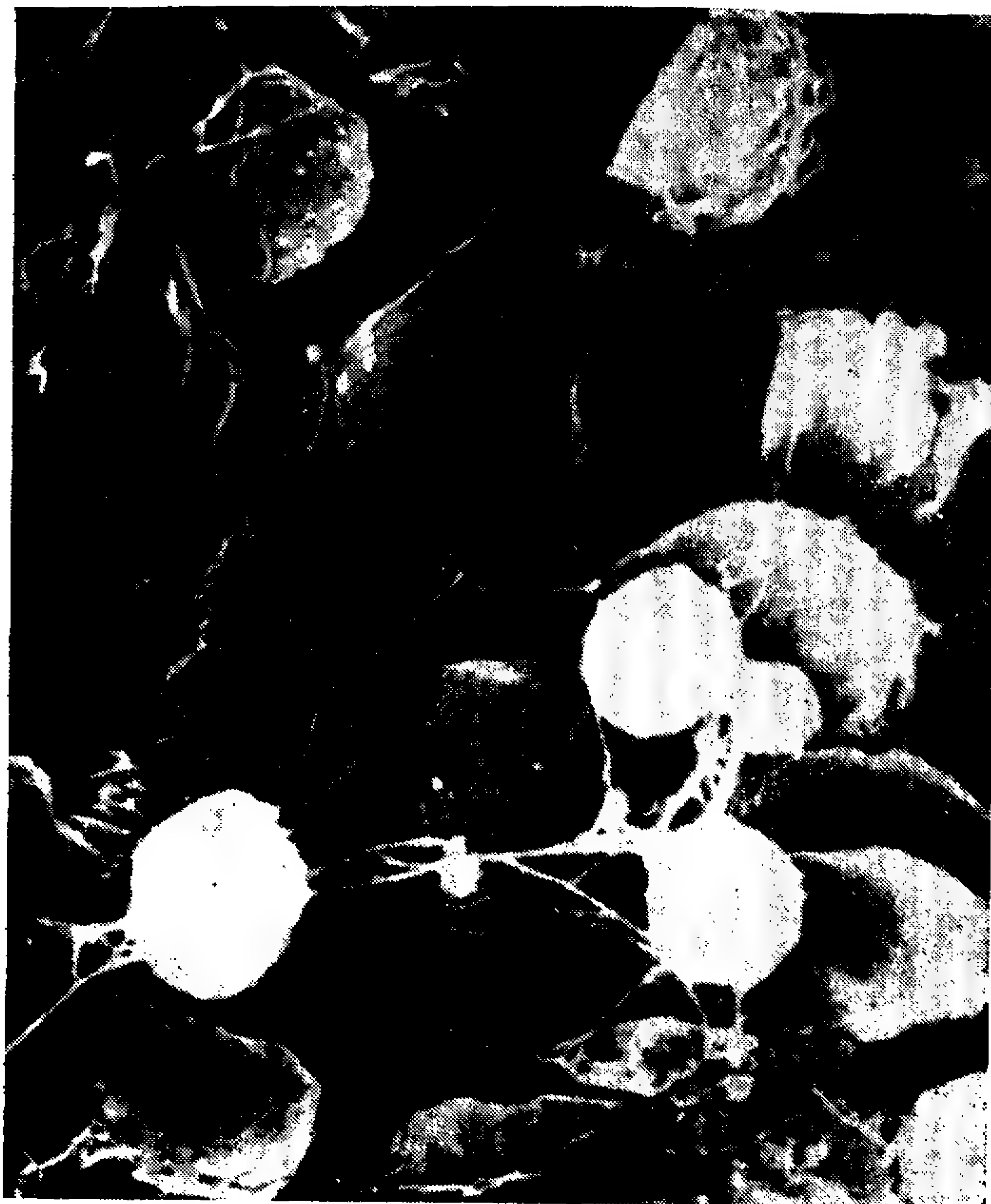


Рис. 3.8. Моноциты, фиксирующиеся на эндотелиальной поверхности аорты кролика, содержащегося на атерогенном рационе в течение 2 нед (×3600) (по Анестиади, Нагорневу, 1983)

причем они как бы раздвигают эластические волокна и располагаются группами из двух-трех клеток. Такая локализация вызывает дальнейшее разрыхление субэндотелиального слоя и создает дополнительные условия для еще большего нарушения проницаемости эндотелиального барьера. Это способствует появлению свежих, повторных отложений липопротеидов и более активному выселению макрофагов из просвета артерий в прилежащие слои интимы.

3.7.5. Липидные полоски. Фиброзные бляшки

Такие участки на поверхности интимы характеризуются как липидные точки или липидные полоски. Нарастает пролиферация трансформированных макрофагами гладкомышечных клеток, возникают скопления клеток в виде утолщений интимы. С

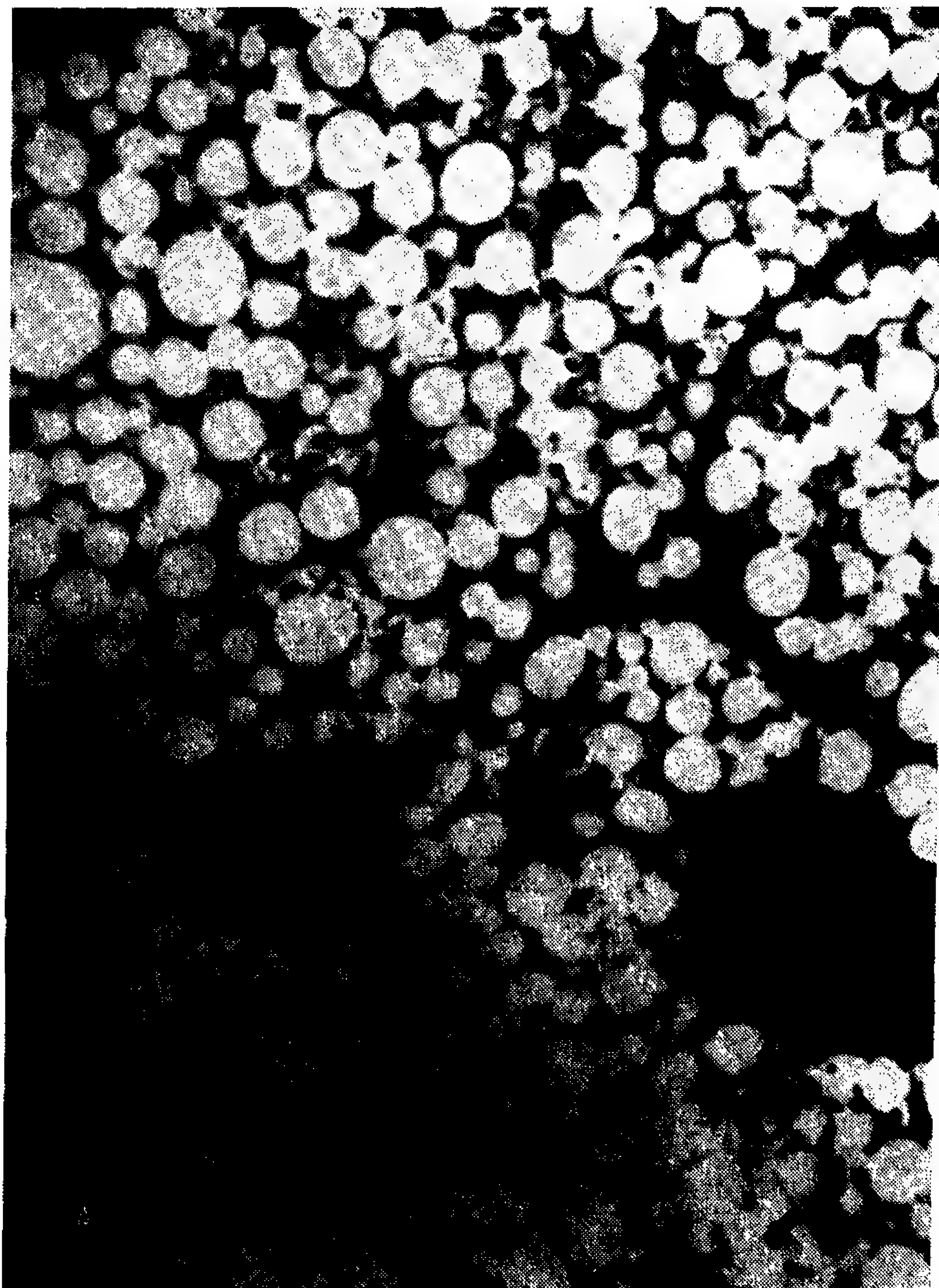


Рис. 3.9. Пенистые клетки, плотно прилегающие друг к другу, составляют ядро формирующейся атеромы (×16000) (по Анестиади, Нагорневу, 1983)

началом формирования нестабильных гетерогенных клеток начинается неконтролируемый рост бляшек (в здоровом сосуде регуляция клеточного состава интимы регулирует однородные клеточные популяции).

Выделяют два типа липидных полосок:

1) состоящие из скоплений под неповрежденным эндотелием макрофагов, цитоплазма которых «нафарширована» липидными включениями;
2) представляющие собой скопления модифицированных гладкомышечных клеток, насыщенных жировыми капельками.

Часть липидных полосок, образованных макрофагами, способна подвергаться регрессии; липидные полоски, сформирован-



Рис. 3.10. Прилипание тромбоцита (ТЦ) в зоне повреждения эндотелия над пенистыми клетками (×60000) (по Анестиади, Нагорневу, 1983)

ные гладкомышечными клетками, чаще всего развиваются в бляшки.

Механическая и химическая травмы, вирусы, иммунные комплексы, липидные перекиси, цитотоксины способны провоцировать образование атеросклеротических бляшек по типу «ответ сосуда на повреждение».

В участках поврежденного эндотелия идет прилипание тромбоцитов и фибриногена (рис. 3.10). Это ведет к высвобождению тромбоцитарных факторов, в том числе тромбоксана A_2 и способствует формированию артериальных тромбов. Важно отметить, что липопротеиды снижают фибринолитическую активность эндотелия. Большую роль в повреждениях сосудов иг-

рают аутоиммунные комплексы, лимфокины, в частности интерлейкин—1, вызывая локальные реакции воспаления (рис. 3.11).

Региональный характер распространения бляшек в сосудах остается одной из многих нерешенных загадок атеросклероза. Чаще всего подвергаются атерогенезу области ветвлений сосудов, искривлений, сужений, по-видимому, потому, что они имеют повышенные гемодинамические нагрузки, аномалии кровотока (см. рис. 3.1).

В последние годы стала развиваться аутоиммунная теория возникновения атеросклероза, согласно которой аутоиммунные комплексы ЛОНП — IgG — рассматриваются как

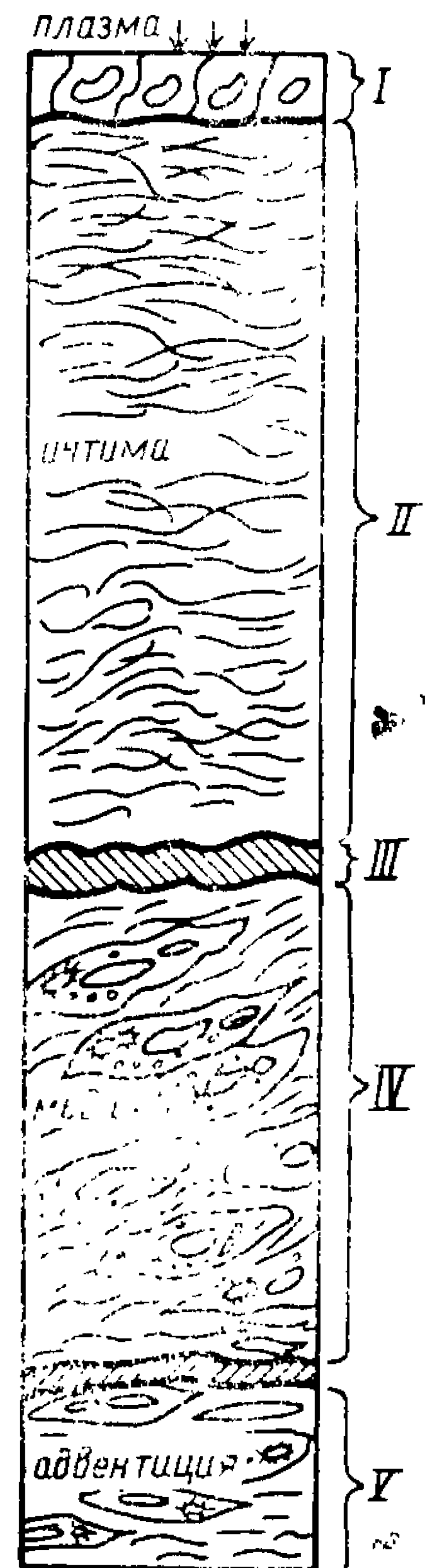


Рис. 3.11. Взаимодействие факторов, влияющих на развитие и прогрессирование атеросклеротических бляшек (по Анестиади, Нагорневу, 1982).

Качественные и количественные изменения в сыворотке крови и уровне β и пре-β-липопротеидов; иммунологические сдвиги различной природы; нарушение свертываемости крови; повышение артериального давления; другие известные и неизвестные этиологические факторы. I — изменение защитно-приспособительной реакции, активация эндоцитоза, повышение проницаемости, микроповреждения; II — реакция мезенхимы, проникновение моноцитов и лимфоцитов, незавершенный метаболизм липопротеидов в клетках, образование пенистых клеток, пролиферативные реакции, десмопластические реакции, метаболические сдвиги, проявляемые в ферментных системах, некротические изменения; III — склеивание, фрагментация, лизис, обнажение антигенных детерминант внутренней эластической мембраны и других волокнистых структур; IV — реакция мезенхимы, пролиферативные реакции, десмопластические реакции, гипоксия ткани, метаболические сдвиги, проявляющиеся в ферментных системах, некротические изменения; V — нарушение лимфатического дренажа, нарушение иннервации, повреждения различной природы

своеобразная форма модификации липопротеидной частицы. Формирование комплекса липопротеид-антитело может приводить к ускоренному включению липопротеидов в этот комплекс и к повышенному их поступлению в клетки ретикулоэндотелиальной системы. Макрофаги захватывают такой иммунный комплекс. Избыточный захват стимулирует их превращение в пенистые клетки.

Параллельно процессу формирования липидных полосок и бляшек идет преобразование соединительной ткани, характерное ее разрастание. Наблюдаются заметные дистрофические изменения, которые захватывают эластическую мембрану. Накопление липидов, отложение фибрина идет одновременно с нарастанием содержания гликозаминов, эластических коллагено-

вых волокон. Развивается атероматозный распад бляшек, выпадают кристаллы холестерина и кальция. Эти процессы приводят к сужению просвета сосудов, тромбозам, которые могут повлечь за собой инфаркт и инсульт (рис. 3.12).

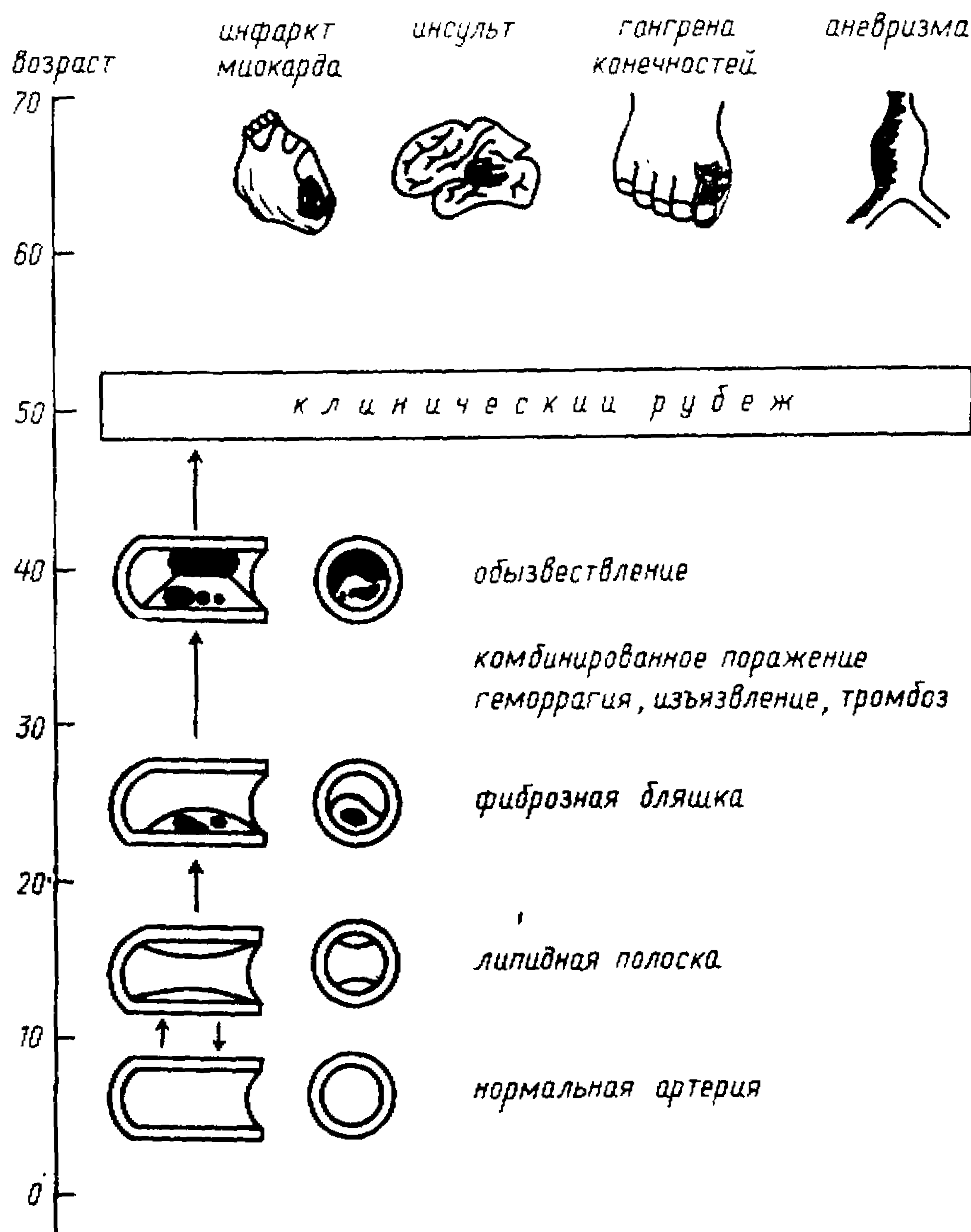


Рис. 3.12. Схематическое изображение основных этапов изменения сосудов **при атеросклерозе и возможные осложнения** (по Климову, 1981)

3.7.6. Тромбоз

Начальным звеном тромбообразования служит активация тромбоцитов при взаимодействии с поврежденной поверхностью стенки сосуда (в частности, с атеросклеротическими бляшками). При этом изменяется форма тромбоцитов, на их поверхности появляются выросты типа «псевдоподий» (рис. 3.10, 3.13). Затем к зоне повреждения прилипают (адгезия) тромбоциты и происходит их агрегация (тромбоциты собираются вместе). Агрегация ведет к выделению из тромбоцитов тромбоксана A_2,



Рис. 3.13. Образование микротромба в зоне поврежденного эндотелия, связанное с адгезией тромбоцитов (ТЦ) и частичной дегрануляцией на поверхности оголенной пенистой клетки (ПК) (×60000) (по Анестиади, Нагорневу, 1983)

серотонина, АДФ, фактора активации тромбоцитов, фактора 3 тромбоцитов и ряда других физиологически активных веществ. Эти вещества сами по себе являются сильными агрегантами и усиливают уже начавшийся процесс агрегации и разрушения тромбоцитов. Тромбоциты служат не только структурной основой тромба, но и источником факторов, активирующих практически все звенья гемостаза. В тромбоцитах преобладает синтез циклических эндоперекисей, простагландинов, PgG_2 и PgH_2,

а также тромбоксана A_2 и в меньшей степени простагландинов E_2, D_2, $F_{2\alpha}$ — метаболитов арахидоновой кислоты.

Активация тромбоцитов через каскад биохимических реакций приводит к формированию тромбоцитарного тромба с последующим обрастанием его другими форменными элементами крови — эритроцитами и лейкоцитами. Под влиянием активных веществ, выделившихся из тромбоцитов, имеющийся в плазме крови неактивный протромбин переходит в тромбин и, воздействуя на растворимый в плазме белок фибриноген, превращает его в нерастворимое соединение фибрин. Нити фибрина, формируя тромб, укрепляют его в стенке сосуда, делая неподвижным.

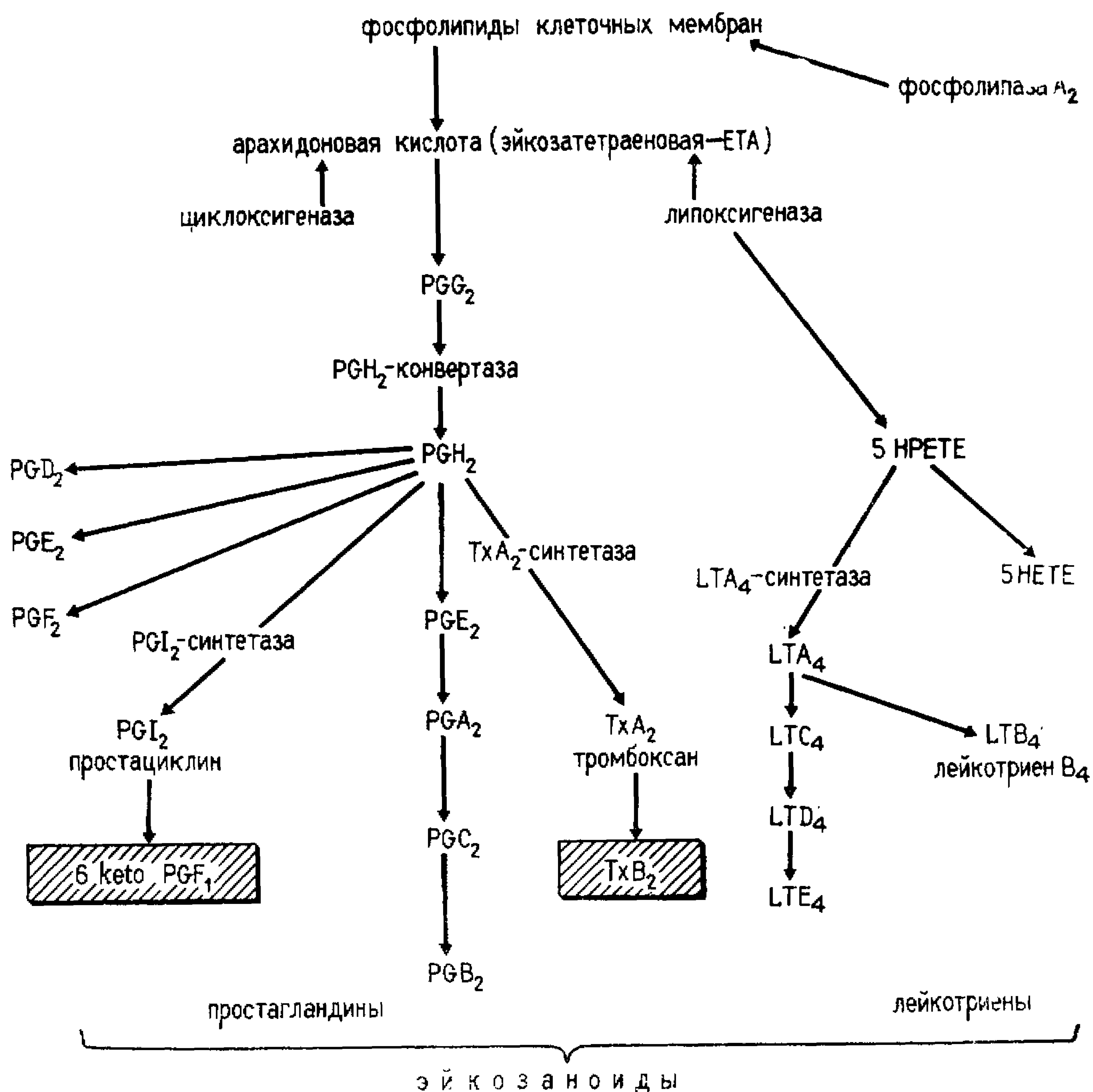


Рис. 3.14. Каскад арахидоновой кислоты.
PG — простагландины различных серий; LT — лейкотриены; 5-HPETE — гидроперекись арахидоновой кислоты (эйкозатетраеновой). Заштрихованы стабильные метаболиты

Формированию тромба противостоит сосудистая стенка, в клетках эпителия которой образуется (также в результате метаболизма арахидоновой кислоты — рис. 3.14) простациклин I_2. Это соединение обладает мощным антиагрегационным эффектом и сосудорасширяющим действием. Баланс простациклинтромбоксановой системы при здоровой сосудистой стенке обеспечивает стабильность сосудисто-тромбоцитарного звена. Нарушение этого баланса в сторону преобладания тромбоксана A_2 ведет к формированию, в случае повреждения целостности сосуда, «биологической заплатки». Образование простациклина I_2 сдерживает распространение формирования тромба за пределы поврежденной поверхности сосуда.

Сформировавшийся внутри сосуда тромб может закрывать полностью его просвет, и, если он сформировался в артерии, возникает ишемия, а в дальнейшем — некроз той ткани, которую питал и снабжал кислородом этот сосуд (инсульт, инфаркт, тромбоз конечностей). При венозном тромбозе также нарушается нормальное кровоснабжение пораженного участка, нарушается отток крови. Частым исходом тромбообразования является отрыв значительной части тромба, его перенос кровью в область сосудов с меньшим диаметром и закупоривание последнего — эмболия.

Интенсивность синтеза простациклина в сосудистой стенке подвержена влиянию большого числа самых разнообразных физиологически активных веществ, таких, как тромбин, трипсин, моноеновые и диеновые жирные кислоты, катехоламины, вазоактивные пептиды.

3.8. ДИЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО И ЛИПОПРОТЕИДНОГО ОБМЕНА

В лечении больных атеросклерозом и его профилактике важное значение имеет правильно составленная, индивидуально подобранная диета. Среди населения многих стран значительное распространение получили вредные пищевые привычки — переедание, превышение нормы животных жиров, белков, углеводов. Уже упоминалось выше, что каждые сутки из тонкого кишечника в печень через кровь транспортируется 70—100 г триглицеридов и 0,5—1 г холестерина. Расчеты показывают, что для насыщения клеток холестерином через ЛНП-рецепторы требуется меньшее содержание ЛНП, чем существующий уровень этих частиц в кровотоке.

У здоровых людей избыток поступающих веществ энергоносителей трансформируется и откладывается в виде жиров в жировой ткани и не сопровождается атерогенными сдвигами. При нарушении обмена липопротеидов пищевая нагрузка способствует образованию атеросклеротических бляшек на стенке сосудов. Превышение суточного энергетического баланса организма на 150 ккал в течение года влечет за собой

увеличение массы тела в среднем на 10 кг. Чаще всего влияние диеты на уровень холестерина плазмы проявляется примерно через 3 месяца.

Важно также соблюдение пропорций основных компонентов пищи в процентах от общей калорийности: белки — 10%, углеводы — 60% (преимущественно полисахариды), жиры—30%, включающие в равных соотношениях насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты. Необходимо включать в пищу грубую клетчатку, содержащуюся в овощах, фруктах, хлебе. Два съеденных яблока способны сорбировать и удалить из кишечника больше избыточного холестерина, чем некоторые гиполипидемические средства.

Повышению синтеза ЛВП в организме способствует умеренная физическая нагрузка, потребление продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Способность жирных кислот оказывать атерогенное или защитное действие против атеросклероза

Положение терминальной связи	Жирная кислота	Атерогенность(+). Защитное действие от атеросклероза**	Диетические ресурсы
C 16:0	пальмитиновая	+++	животные жиры, кроме рыбных
C 18:0	стеариновая	+++	
C 18:0 ω-9	олеиновая	+++	
C 18:3 ω-6	линолевая	**	растительные масла
C 20:4 ω-6	арахидоновая эйкозатетраеновая	+	синтезируется из линолевой
C 18:3 ω-3	альфа-линоленовая	**	растительные масла: конопляное, кукурузное, соевое
C 20:5 ω-3	тимнодоновая эйкозапентаеновая	***	морские животные
C 22:6 ω-3	докозагексановая	***	рыбы, морской планктон

При отношении в пище полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным, равным 0,4, вариации количества холестерина 0,3—1,5 г/сут не влияют у здоровых людей на его уровень в плазме крови. Полиненасыщенные жирные кислоты:

а) ограничивают всасывание пищевого холестерина в тонком кишечнике;

б) стимулируют в печени синтез желчных кислот;

в) тормозят синтез и секрецию ЛОНП в гепатоцитах.

Благодаря этому добавление в пищу растительных масел устраняет или снижает пищевую гипертриглицеридемию, вызванную неумеренным потреблением углеводов. Кроме этого они обладают многими другими благоприятными для организма биохимическими и физиологическими эффектами, улучшают реологию крови.

Европейская ассоциация экспертов сформулировала семь «золотых» правил, соблюдение которых необходимо для устранения нарушений обмена липопротеидов:

1) уменьшить на 10% или более общее потребление жиров;
2) резко уменьшить потребление насыщенных жирных кислот (животные жиры, масло, сливки, сыр, яйца, мясо);
3) увеличить потребление продуктов, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами (растительные масла, особенно соевое, конопляное, рыба, морские продукты);
4) увеличить потребление клетчатки и сложных углеводов (овощи, фрукты, крупы);
5) заменить в домашнем приготовлении масло, маргарин на растительные масла;
6) резко уменьшить потребление продуктов, богатых холестерином;
7) резко снизить количество соли в принимаемой пище.

3.9. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ

Существует несколько путей профилактики гиперхолестеринемии.

I путь — не переходить в питании границы нормы потребления холестерина в сутки (300 мг);

II путь — включать в диету ПНЖК и продукты моря, содержащие ω-3-ненасыщенные жирные кислоты;

III путь — умеренная физическая нагрузка, способствующая, помимо других эффектов, увеличению ЛВП в крови;

IV путь — медикаментозное лечение гиперлипопротеидемий.

«Антисклеротические препараты» имеют различный механизм действия и для их рационального применения необходимо учитывать особенности их влияния на липопротеидный обмен. Нормализующее влияние на содержание холестерина и обмен липидов могут оказывать вещества, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам, в том числе препараты, регулирующие функции центральной нервной системы и обменные процессы в организме.

Медикаментозное лечение назначают в дополнение к диете в тех случаях, когда она не приводит к улучшению липидного обмена. Выделяют следующие основные группы препаратов, применяемые при атеросклерозе:

1) ингибиторы всасывания пищевого холестерина (холестирамин — квестран, колестид, полиспонин, трибуспонин, неомицин);
2) ингибиторы синтеза холестерина (клофибрат, цетамифен);
3) препараты «ловушки» кислородных радикалов и окислительномодифицированных ЛНП (пробукол, люрсел);
4) стимуляторы синтеза желчных кислот;

5) ингибиторы и корректоры гипертриглицеридемий;
6) стимуляторы обратного транспорта холестерина и синтеза ЛВП (липостабил);
7) ангиотропные средства, блокирующие рост бляшек или стимулирующие их частичную регрессию;
8) средства, ускоряющие метаболизм и выведение липидов из организма:
   — препараты, содержащие ω-3-ненасыщенные жирные кислоты (EPA, max EPA, Elamol, Eflamol—marine);
   — гепариноиды, активирующие образование липопротеидлипазы;
9) некоторые витамины (никотиновая кислота, пиридоксин, витамин А);
10) липотропные средства (метионин, холина хлорид) и другие.

3.10. ЭЙКОЗАНОИДЫ — НОВЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В значительной степени разработка качественно нового подхода к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза связана с эпидемиологическими исследованиями, проведенными в Гренландии, среди коренных обитателей — эскимосов. Изучая жизнь и диетические привычки аборигенов, исследователи столкнулись с тем фактом, что на фоне высокого потребления животного белка и животного жира и очень незначительного количества растительных продуктов у эскимосов отмечался ряд особенностей состояния сердечно-сосудистой системы:

1) крайне редкая заболеваемость атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, инсультом, гипертонией;
2) повышенное содержание ЛВП в плазме, сниженный уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности;
3) измененный, по сравнению с европейцами, жирнокислотный состав клеточных мембран тромбоцитов и эритроцитов;
4) пониженная агрегация тромбоцитов.

Перед исследователями как бы предстала живая природная модель «антиатеросклероза». Биохимические исследования показали, что аборигены при традиционно сложившемся питании, включавшем рыбу, мясо морского зверя, рыбий жир получали высокие количества ω-3-ненасыщенных жирных кислот, которые, по-видимому, служат защитой организма против атеросклероза. Сходная картина наблюдалась у чукчей, японцев, жителей Средиземноморья, также употреблявших много продуктов моря. Показатели обмена липидов у эскимосов и европейцев значительно отличались. Кроме уже упомянутого низкого содержания в крови холестерина и триглицеридов, жирные кислоты в тромбоцитах распределялись таким образом, что эйко-

запентаеновой кислоты у эскимосов в тромбоцитах было почти в 4 раза больше, а докозагексановой — в 16 раз.

Многочисленные данные позволили сделать вывод: именно эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) С 20:5 ω-3 и докозагексановая кислота С 22:6 ω-3 обладают защитным против атеросклероза действием. Для удобства изложения в дальнейшем эти кислоты будут обозначаться как ω-3-ненасыщенные жирные кислоты. По характеру своего биологического действия обе кислоты во многом схожи.

3.10.1. Метаболиты эйкозановых кислот

В группу эйкозановых кислот входят эйкозатриеновая кислота, эйкозатетраеновая, эйкозапентаеновая и докозагексановая. Первые три кислоты в результате метаболизма образуют соединения очень высокой биологической активности, которые в настоящее время объединены общим названием — «эйкозаноиды». К ним принадлежат первичные, или классические, простагландины, простациклины, тромбоксаны, метаболиты простагландинов, гидроперекиси, лейкотриены.

Субстратом для образования эйкозаноидов служат полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран. Наиболее изучены метаболиты арахидоновой кислоты.

Высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран происходит под действием фосфолипазы A_2. Дальнейший метаболизм свободной арахидоновой кислоты может проходить по циклоксигеназному пути под каталитическим действием циклоксигеназы и (или) липоксигеназному пути под влиянием 5-липоксигеназы с образованием нестабильных промежуточных соединений. При циклоксигеназном пути метаболизма (левая часть схемы рис. 3.14) происходит образование эндоперекиси 5-НРЕТЕ, из которой впоследствии синтезируется простациклин I_2, тромбоксан TxA_2.

Какой из названных метаболитов будет образован, зависит от типа превращающего фермента: PGH_2-конвертазы, PGI_2 — синтетазы, TxA_2 — синтетазы.

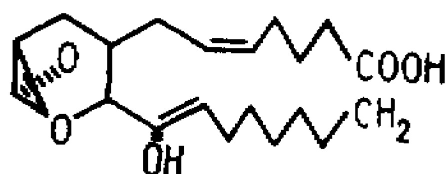
Липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты (на схеме справа) приводит к формированию перекиси арахидоновой кислоты НРЕТЕ, которая под действием лейкотриен-A_2-синтетазы служит источником для формирования лейкотриенов четвертой серии: LTB_4, LTC_4, $LTД_4$, LTE_4. Лейкотриены названы так в связи с тем, что впервые они были выделены из лейкоцитов, а в их химической формуле есть сопряженный триен.

Простагландины, или, как их иначе называют, простаноиды, образуются практически во всех тканях организма в микроколичествах (10^{-6}—10^{-9} г). Они относительно нестабильны и проявляют свое действие преимущественно в тех клетках и ограниченных зонах, в которых образуются. В некоторых случаях,

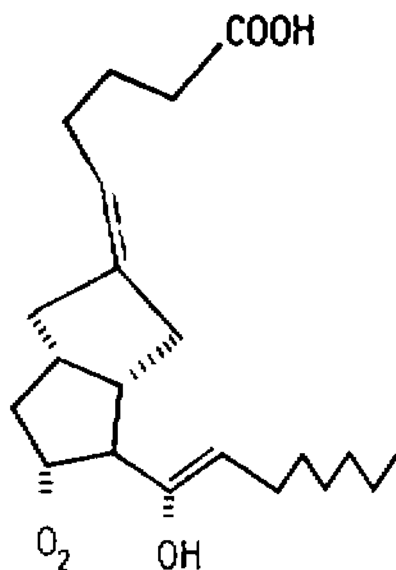
поступая в кровоток, они способны оказывать и генерализованное действие.

Тромбоксан A_2 образуется в тромбоцитах, простациклин I_2 — в клетках сосудистого эндотелия. Влияние простаноидов на клетку осуществляется через специальные рецепторы, обеспечивающие избирательное связывание и реализацию их физиологического действия. Рецепторы к простаноидам обнаружены в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и клетках крови человека. На поверхности тромбоцитарных мембран обнаружены рецепторы трех типов для основных регулирующих функций тромбоцитов простагландинов PgE_2—PgI_2, PgD_2 TxA_2—PgH_2—$PgF_{2\alpha}$. Одним из наиболее вероятных механизмов действия простагландинов является их способность модулировать в клетках-мишенях уровень циклических нуклеотидов — универсальных внутриклеточных биорегуляторов. Разнонаправленность действия различных типов простаноидов на одну и ту же ткань объясняется стимуляцией образования ими разных циклических нуклеотидов (ЦАМФ или ЦГМФ), соотношение которых — важный элемент регуляторного механизма клетки.

Тромбоциты служат не только структурной основой тромба, но и источником факторов, активирующих практически все звенья плазменного гемостаза. В тромбоцитах преобладает син-



тез циклических эндоперекисей PgG_2, PgH_2, TxA_2 и в меньшей степени — диеновых простагландинов PgE_2, PgD_2, PgF_2, $PgF_{2\alpha}$. Тромбоксан A_2 и эндоперекиси оказывают мощное воздействие на функциональное состояние тромбоцитов, модулируя их агрегацию. Тромбоксан A_2 является самым мощным естественным



агрегантом и одновременно обладает вазоконстрикторным действием — способностью суживать сосуды, т. е. обладает тромбогенным эффектом. В то же время простациклин I_2 является сильнейшим эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения, вазодилататором, т. е. обладает антитромботическим действием.

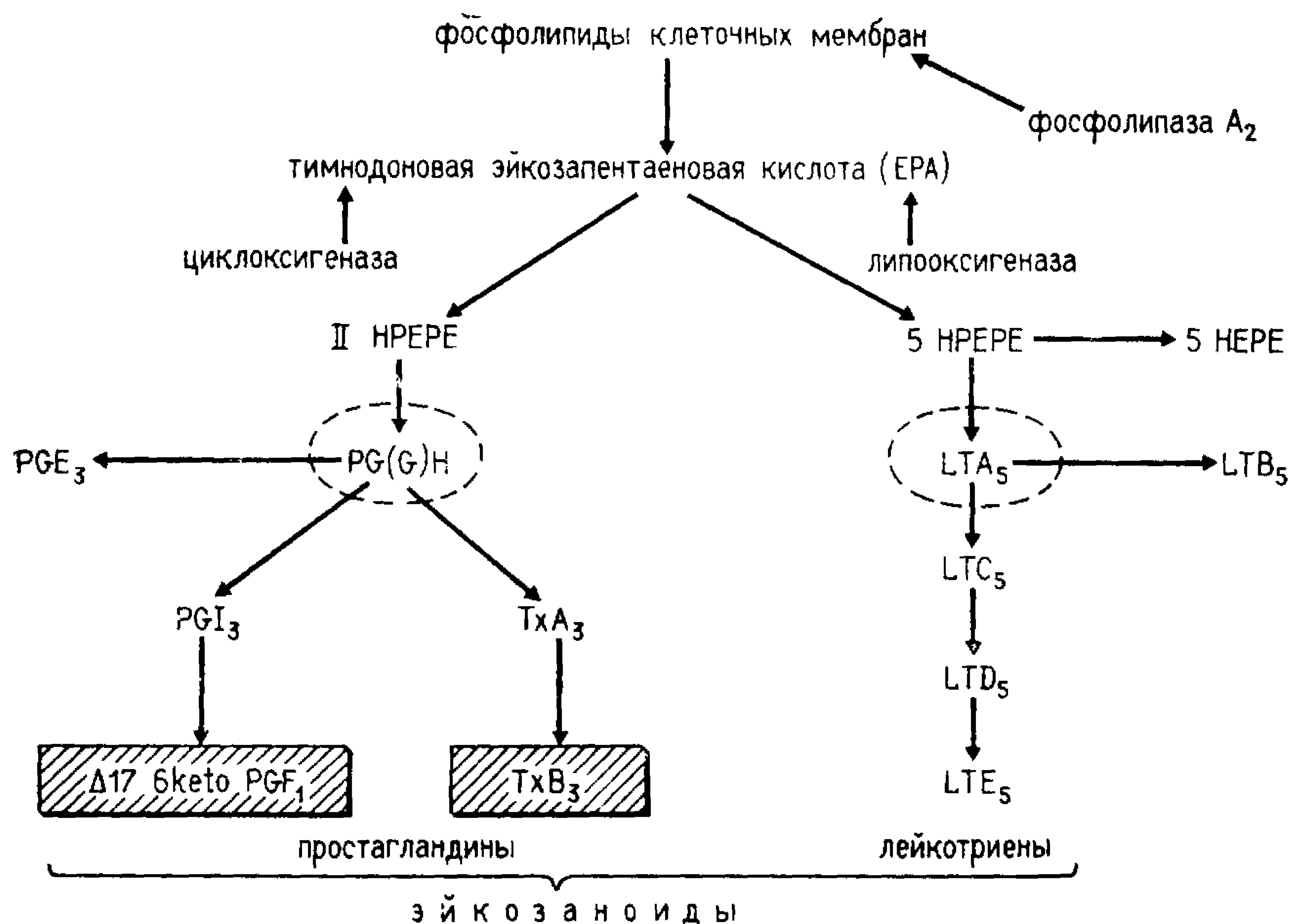


Рис. 3.15. **Каскад тимнодоновой (эйкозапентаеновой) кислоты (гипотетический).**

PG — простагландины; LT — лейкотриены; 5-HPETE — 5-гидроперекись эйкозапентаеновой кислоты; 5-HETE — 5-гидроокись эйкозапентаеновой кислоты. Заштрихованы стабильные метаболиты. Пунктиром обозначены гипотетические вещества. PGI_3 — **простациклин** I_3 — **имеет те же физиологические функции,** что и простациклин I_2 — мощный антиагрегант, расширяет сосуды; TxA_3 — тромбоксан A_3 — обладает способностью расширять сосуды и антиагрегационным эффектом (в противоположность TxA_2); LTB_5 — **лейкотриен, не принимающий участия в хемотаксисе и воспалительных реакциях** (обнаружен у человека); LTC_5 — обнаружен у человека; LTE_5 — **обнаружен у** человека

Простаноиды тромбоцитов и сосудистой стенки образуют динамический комплекс, объединяя тромбоциты и сосуды в единую функциональную систему. Действуя на процессы гемостаза разнонаправленно, они обеспечивают тонко сбалансированный механизм, поддерживающий атромбогенность неповрежденной сосудистой стенки. В то же время при повреждении стенки сосуда этот же механизм обеспечивает формирование гемостатической заплаты в области повреждения, предупреждая при этом избыточное образование тромботических масс.

Эйкозапентаеновая кислота. Рассмотрим отчасти гипотетический пока путь метаболизма эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК). В результате действия фосфолипазы A_2 формируются триеновые простагландины — простациклин I_3, тромбоксан TxA_3 (рис. 3.15).

По своему биологическому действию простациклин I_3 похож на простациклин I_2, т. е. обладает антиагрегантным и вазоди-

лататорным действием, тогда как тромбоксан A_3 не является агрегантом тромбоцитов и стимулятором тромбообразования, как TxA_2. Напротив, он обладает даже некоторой антиагрегационной и сосудорасширяющей активностью. Лейкотриен B_5 не имеет того модулирующего воспаление и хемотаксис действия, которое свойственно лейкотриену B_4. Также положительно влияет на организм докозагексановая кислота.

Метаболические пути арахидоновой (эйкозатетраеновой) и тимнодоновой (эйкозапентаеновой) кислот постоянно пересекаются. Они являются конкурентами за один и тот же субстрат в клеточных мембранах. Таким образом, постепенно проясняются биохимические и физиологические механизмы противоатеросклеротического действия ω-3-кислот. Продуцируя активные вещества с вазодилататорными и антитромботическими свойствами, эти соединения улучшают реологию крови, липидный состав мембран эритроцитов и тромбоцитов.

Лечебное действие ω-3-жирных кислот показано во многих клинических наблюдениях и экспериментах. Они эффективны при профилактике тромбозов, атеросклероза, при лечении тромбозов, диабетической ретинопатии, плацентарной недостаточности, IgA нефропатии. Они же уменьшают феномен активации тромбоцитов, снижают вязкость крови, ингибируют усиленный синтез PGG_2, PGH_2 и TxA_2. Наконец, они снижают гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, уменьшают активацию пролиферации эндотелия внедрившимися в него моноцитами. Все эти свойства позволили создать лекарственные формы препаратов ω-3-жирных кислот, позволяющие предупреждать прогрессирование атеросклероза.

Это одно из направлений нового подхода к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Вторым направлением является использование лекарственных средств, коррегирующих синтез простагландинов. Ведется направленный поиск средств антагонистов тромбоксана A_2, создаются аналоги простациклина I_2 — препарат иллопрост, эпопростенол, создаются антигипертензивные агенты, являющиеся селективными ингибиторами тромбоксансинтетазы. Препарат пирипрост является ингибитором образования лейкотриенов, а препарат ауранофин подавляет образование в полиморфонуклеарных лейкоцитах лейкотриена B_4 и C_4.

Получены данные о том, что одна из гидроперекисей, а именно 15-НЕТЕ, снижает синтез простациклина и способствует развитию атеросклероза. Это дало возможность найти препарат, который снижал NAD^+-зависимую-15-гидроксиглandин-дегидрогеназную активность. Создаются препараты, направленно влияющие на биосинтез простациклина. Параллельно с этим открываются новые свойства старых лекарств.

Длительные споры велись относительно антитромботической эффективности аспирина (ацетилсалициловой кислоты) и возможности его применения в качестве профилактического сред-

ства при тромбозах. В течение многих лет публиковались нередко противоречивые сообщения. Источник противоречий заключается, по-видимому, в применяемых дозировках. В больших дозах этот препарат вызывает необратимую инактивацию циклоксигеназы и, следовательно, угнетает синтез не только TxA_2, но одновременно и простациклина. Исследованиями последних лет показано, что малые дозы блокируют только синтез TxA_2, что и лежит в основе их способности снижать вероятность тромбоза и его осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологические состояния, связанные с нарушением липидного обмена, являются причиной самой высокой смертности и инвалидности среди населения земного шара, особенно среди жителей больших городов экономически развитых стран. Коррекция нарушения липидного обмена выступает в настоящее время не только как актуальнейшая проблема медицины и биологии, но и как важнейшая социальная и экономическая проблема. Каждый второй из умерших на земле — жертва последствий атеросклероза, который, если не считать наследственного фактора, является во многом «болезнью вредных привычек». Примерно половине населения многих стран требуется изменить вредные привычки, такие как переедание, потребление избытка сладостей, пристрастие к очень жирной и высококалорийной пище. Необходимо снизить избыточный вес, отказаться от неправильного образа жизни. Научно-технический прогресс, достижения современной генетики, генной инженерии, биотехнологии, биохимии, иммунологии дают надежду на возможность коррекции генетически обусловленных нарушений липидного обмена. Большую роль в этом могут играть методы иммуносорбции, плазмафореза, позволяющие улучшать липидный состав плазмы. Перспективной представляется и разработка методов фармакологической коррекции этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестиади В., Нагорнев В. Морфогенез атеросклероза. Кишинев, 1982.
2. Анестиади В., Нагорнев В. Ультраструктурные основы атеросклероза артерий. Кишинев, 1983.
3. Атеросклероз человека/Под ред. Е. И. Чазова. М., 1989.
4. Иммунореактивность и атеросклероз. М., 1986.
5. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липопротеиды, дислипопротеидемии и атеросклероз. Л., 1984.
6. Репин В. С., Смирнов В. Н. Фундаментальные науки против атеросклероза. ВНИИМИ. М., 1989.
7. Репин В. С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза. ВНИИМИ. М., 1987.
8. Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе/Под ред. Е. И. Чазова, В. Н. Смирнова. М., 1985.
9. Assmann G. Lipid metabolism and atherosclerosis. Stuttgart; New York; Schattauer, 1982.
10. Expanding Horizons in Atherosolerosis research. Springer Verlag, 1987.

● Глава 4

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С МЕХАНИЗМАМИ ПЕРЕВАРИВАНИЯ БЕЛКОВ. ЯЗВЕННЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

Основная функция желудочно-кишечного тракта — расщепление пищи до белков, жиров и углеводов и их компонентов — осуществляется благодаря воздействию на нее различных пищеварительных соков. Однако желудочный сок при непосредственном соприкосновении со стенками желудка и двенадцатиперстной кишки может оказывать значительное повреждающее действие, прежде всего на слизистую оболочку. Нормальная деятельность желудка и двенадцатиперстной кишки возможна лишь при таких условиях, когда «агрессивным» факторам желудочного сока противостоят естественные защитные механизмы. Несоответствие между ними и значительное преобладание «агрессивных» факторов могут стать причиной возникновения язвенной болезни и некоторых форм гастритов.

Прежде чем перейти к анализу патофизиологических механизмов воспалительных и язвенных процессов в желудке и тонком кишечнике, следует рассмотреть некоторые вопросы, касающиеся функционирования агрессивных и защитных факторов в норме.

Желудок выполняет роль резервуара, где пищевые массы перемешиваются с желудочным соком и откуда небольшими порциями поступают в двенадцатиперстную кишку.

В желудке различают два отдела — фундальный, включающий кардиальную область, дно (свод) и тело, и антральный (пилорический), где выделяют собственно антральную область, привратник и пилорический канал.

Иннервация желудка осуществляется экстра- и интрамуральными нервными образованиями. Парасимпатическая иннервация представлена блуждающим нервом, преганглионарные волокна которого переключаются на постганглионарные нейроны в интрамуральных сплетениях. Симпатические влияния достигают желудка и тонкого кишечника по волокнам чревных нервов, идущих в составе брыжеечных нервов.

Блуждающий нерв оказывает стимулирующее влияние на секрецию желудком соляной кислоты и пепсина и слизеобразование. Холинергические влияния на железы желудка реализуются как прямо, так и опосредованно. При прямом влиянии освобождающийся холинергический медиатор ацетилхолин непосредственно взаимодействует с мускариновыми холинорецепторами железистых клеток; при опосредованном влиянии вклю-

чается холинергически обусловленное освобождение гастрина и некоторых других регуляторных пептидов.

Участие симпатической нервной системы в регуляции секреторных функций желудка до настоящего времени не является окончательно доказанным. Не исключено, что оно ограничивается адаптационно-трофическими влияниями.

Двенадцатиперстная кишка, в луковицу которой поступает из желудка кислый пищевой химус, занимает особое место в осуществлении секреторной, моторной и эвакуационной функций пищеварительного тракта. Это связано с тем, что, с одной стороны, в нисходящую часть кишки открываются протоки поджелудочной железы и желчевыделяющего аппарата, секреты которых необходимы для расщепления основных питательных веществ. В ней происходит нейтрализация кислого содержимого бикарбонатами панкреатического сока и щелочными компонентами дуоденального сока, после чего пищевой химус поступает в тощую кишку, где наряду с завершением деполимеризации питательных веществ начинается процесс их всасывания. С другой стороны, двенадцатиперстная кишка является частью эндокринной системы органов пищеварительного тракта, где локализованы многочисленные эндокринные клетки, вырабатывающие холецистокинин, секретин, гастрин, соматостатин и другие регуляторные пептиды.

4.1. СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА В СВЯЗИ С ПЕРЕВАРИВАНИЕМ БЕЛКОВ

4.1.1. Агрессивные факторы желудочного сока

Желудочный сок, представляющий собой бесцветную жидкость с pH 1,5—1,8, вырабатывается в количестве 2—3 л в сутки железами, локализованными в слизистой оболочке желудка. Особенностью желудочного сока, с которой связаны как его переваривающие функции, так и агрессивные свойства, является наличие кислых протеаз и соляной кислоты. Ведущая кислая протеаза — пепсин.

Пепсин. Характеристики пепсина широко представлены в различных руководствах. Однако с точки зрения патологии важно обратить внимание на механизм его образования и своеобразие условий действия.

Пепсин образуется в виде неактивного предшественника пепсиногена в главных и частично в добавочных клетках желудочных желез и активируется в кислой среде при pH 5 и ниже. Активация пепсиногена происходит внеклеточно и выражается в том, что в кислой среде образуется комплекс «пепсин+ингибитор+группа пептидов». Комплекс «пепсин+ингибитор» очень мобилен: при pH 5,6 пепсин обратимо связывается с ингибитором; при более низких pH он диссоциирует, ингибитор гидролизуется свободным пепсином и пепсин выполняет

свою функцию — гидролиз белка. Ингибитор пепсина — пептид среднего размера с молекулярной массой более 3000 кДа.

Пепсин преимущественно расщепляет связи, образованные аминокислотными остатками с гидрофобными боковыми цепями. Гидролиз происходит в кислой среде, создаваемой соляной кислотой желудочного сока. Диапазон pH довольно широкий: от 1,5 до 4—4,5. с оптимумом около 1,5. Благодаря этому даже при гипоацидных гастритах (развиваются при значительно сниженной кислотности желудочного сока) некоторое протеолитическое действие пепсина еще сохраняется.

Соляная кислота продуцируется обкладочными (париетальными) клетками, которые в основном локализованы в фундальном отделе желудка. В антральном отделе обкладочных клеток нет. Таким образом, железы фундального и пилорического отделов желудка продуцируют сок разного состава.

Электронномикроскопические исследования выявили три основных свойства ультраструктуры обкладочных клеток, которые обусловливают особенности секреции соляной кислоты: 1) большое число митохондрий, что свидетельствует о высоком окислительном энергетическом метаболизме; 2) наличие пузырчатых образований — тубовезикул, занимающих в покое бóльшую часть цитоплазмы (предполагают, что они содержат кислоту, которая экзоцитозом высвобождается в секретирующие канальцы); 3) секретирующие канальцы — впячивания (инвагинация) плазматической апикальной (люминальной) мембраны, покрытой микроворсинками. Секретирующие канальцы сообщаются с просветом желудка. В покое они выражены слабо, вместо них преобладают тубовезикулы. В состоянии секреторной активности тубовезикулы полностью исчезают и секреторные канальцы увеличиваются в размерах.

Концентрация H^+ в секреторных канальцах обкладочных клеток примерно в 3 млн раз выше, чем в крови, тканях и во внутренней среде самих обкладочных клеток. Энергия, необходимая для продукции H^+ в такой высокой концентрации, высвобождается при аэробных метаболических процессах в обкладочных клетках. При стимуляции обкладочных клеток гистамином повышается активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфатглюконатдегидрогеназы, т. е. ключевых ферментов пентозофосфатного пути.

Секреция соляной кислоты зависит от активности аденилатциклазы, которая через несколько неизвестных ступеней стимулирует K^+-зависимую АТФазу. Ферменты, необходимые для секреции кислоты, — карбоангидраза и K^+-H^+-АТФаза, — локализуются в апикальной мембране, являющейся по сути секреторной мембраной, и в ее ворсинках. Механизм действия энзимов заключается в электронейтральном обмене ионов H^+ на ионы K^+. В интактных везикулах скорость секреции ионов H^+ ограничивается входом ионов K^+. Процесс вхождения ионов K^+ увеличивается гистамином.

Считается, что соляная кислота продуцируется каждой париетальной клеткой в постоянной концентрации, однако кислотность желудочного сока широко варьирует, что зависит от числа одновременно функционирующих обкладочных клеток. В экспериментах на животных показано, что максимальная секреция соляной кислоты, т. е. секреция в ответ на стимулирующее воздействие, пропорциональна числу обкладочных клеток.

Секреция в отсутствие каких-либо дополнительных стимулов называется базальной. Скорость базальной секреции различна у разных людей и, кроме того, подвержена суточным колебаниям. Наибольший темп секреции наблюдается от 14 до 23 часов, наименьший — от 5 до 11 часов. Такой циркадный ритм совпадает с ритмом активности блуждающих нервов.

4.1.2. Регуляция секреторной функции париетальных и обкладочных клеток

Исследования показали, что на обкладочных клетках есть мускариновые холинорецепторы, связывающие холинергический медиатор ацетилхолин. Продукция ацетилхолина и его рецепция — это заключительные этапы центральной (цефалической) регуляции деятельности желудка, отсюда очевидна значимость этого звена в патологии.

Помимо ацетилхолина на обкладочные клетки оказывает стимулирующие влияния целый ряд агентов. Важная роль среди них отводится гистамину, который продуцируется тучными клетками (гистаминоцитами), в большом количестве разбросанными по всей слизистой оболочке желудка. В свою очередь гистамин взаимодействует с селективными рецепторами к гистамину — рецепторами типа H_2, расположенными на обкладочных клетках. Продукция гистамина также контролируется холинергическими механизмами. Обширный круг экспериментальных и клинических данных демонстрирует ведущую роль в патогенезе язвенной болезни нарушений продукции и регуляции гистамина.

К факторам, влияющим на образование HCl в обкладочных клетках желудка, относится также гастрин. Этот регуляторный пептид существует в организме в нескольких формах, отличающихся друг от друга по числу аминокислотных остатков (от 13 до 34) и уровню биологической активности. Гастрин продуцируется G-клетками, которые локализованы в антральной области желудка, в проксимальных частях двенадцатиперстной и тощей кишок, в поджелудочной железе. Доказана зависимость освобождения гастрина от pH: с понижением pH до 1 и ниже продукция гастрина прекращается, а при повышении pH увеличивается. Высвобождение гастрина стимулируется механическими и химическими раздражителями антральной части желудка, а также посредством центральных механизмов.

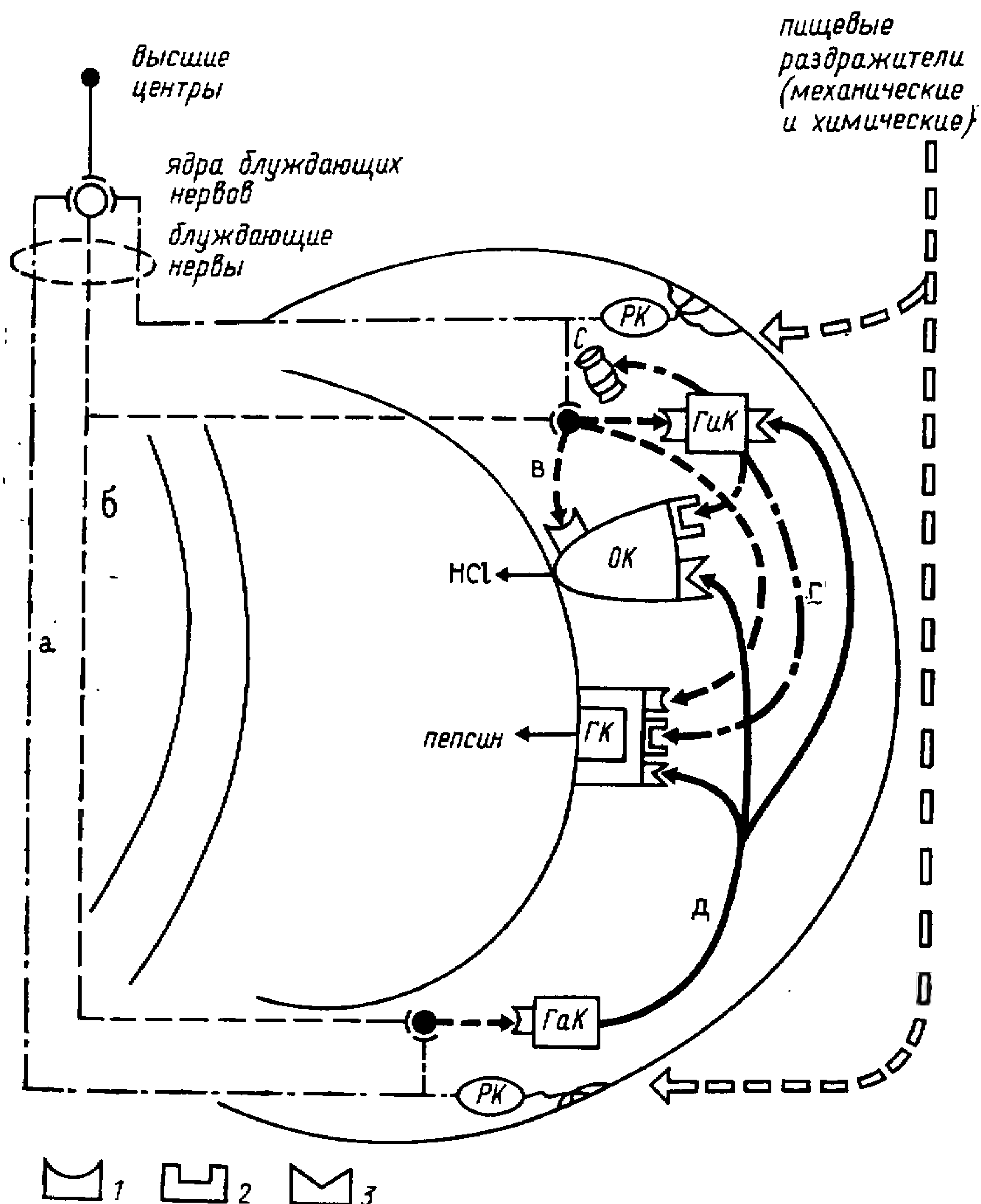


Рис. 4.1. Схема регуляции освобождения соляной кислоты и пепсина в желудке.

ОК — обкладочные клетки; ГК — главные клетки; ГаК — гастринпродуцирующие клетки; ГиК — гистаминпродуцирующие клетки; РК — рецепторные клетки; С — кровеносные сосуды.

а — афферентные пути; б — преганглионарные парасимпатические пути; в — постганглионарные парасимпатические пути; г — пути реализации гистаминовых воздействий; д — пути реализации воздействий гастрина.

1 — мускариновые холинорецепторы; *2* — гистаминовые рецепторы (H_2); *3* — гастриновые рецепторы

Освободившийся гастрин гуморальным путем достигает обкладочных клеток, на которых есть специфические к нему рецепторы. Активация этих рецепторов сопровождается продукцией H^+. Гастрин и гистамин — мощные стимуляторы кислотно-пепсиновой секреции.

Таким образом, на обкладочных клетках слизистой оболочки желудка локализованы три типа рецепторов, каждый из которых взаимодействует с соответствующим медиатором. Гиста-

мин, ацетилхолин и гастрин рассматриваются сейчас как передатчики (мессенджеры) I типа, которые, достигая рецепторов, способствуют образованию в обкладочных клетках циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), являющихся вторичными мессенджерами.

Такая же тройная регуляция имеется и на главных клетках, продуцирующих пепсиноген. Общая схема регуляции секреции главными и обкладочными клетками в желудке представлена на рис. 4.1.

Дополнительным доказательством участия всех трех медиаторов и трех типов рецепторов в стимуляции секреции соляной кислоты находят в экспериментах с применением блокаторов соответствующих рецепторов, что сопровождается уменьшением кислотно-пепсиновой секреции (рис. 4.2).

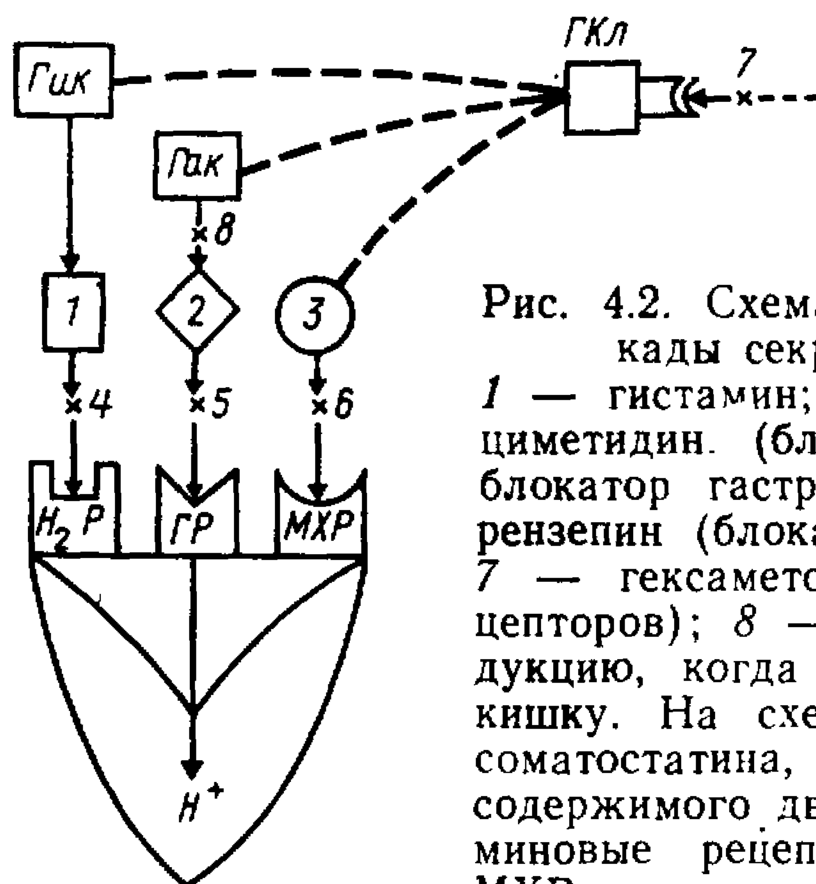


Рис. 4.2. Схематическое изображение возможной блокады секреции H^+ обкладочными клетками.

1 — гистамин; *2* — гастрин; *3* — ацетилхолин; *4* — циметидин. (блокатор гистаминовых рецепторов); *5* — блокатор гастриновых рецепторов; *6* — атропин, пирензепин (блокаторы мускариновых холинорецепторов); *7* — гексаметоний (блокатор никотиновых холинорецепторов); *8* — секретин подавляет гастриновую продукцию, когда пища попадает в двенадцатиперстную кишку. На схеме не указаны блокирующие влияния соматостатина, освобождающегося при ацидификации содержимого двенадцатиперстной кишки. H_2P — гистаминовые рецепторы; ГР — гастриновые рецепторы; МХР — мускариновые холинорецепторы; ГКл — ганглинарная клетка; ГиК — гистаминпродуцирующая клетка; ГаК — гастринпродуцирующая клетка

4.1.3. Гастроинтестинальные пептиды

Помимо гастрина и гистамина, клетками желудка и тонкого кишечника вырабатываются такие амины и регуляторные пептиды, как серотонин (ЕС-клетки), секретин (S-клетки), холецистокинин (I-клетки), гастроингибирующий полипептид, или ГИП (К-клетки), вазоактивный полипептид, или ВИП (D_1-клетки), соматостатин (D-клетки), глюкагон (А-клетки), субстанция Р (ЕС-клетки), мотилин (ЕС-клетки), энкефалины (ЕС-клетки), панкреатический полипептид (РР—(F)-клетки), бомбезин (Р-клетки), нейротензин (N-клетки) и др.

Гастроинтестинальные пептиды оказывают влияния различными способами: 1) непосредственно, выделяясь из клеток в кровь, которая эти клетки омывает (гастрин, секретин и др.); 2) нейроэндокринным, освобождаясь из нейронов в синаптичес-

кую щель (ВИП) или попадая (вне синапса) в межклеточное пространство (соматостатин). Освобождающиеся пептиды и амины участвуют в тонкой регуляции различных функций желудка, в том числе и в регуляции освобождения кислоты и пепсина (см. схему 4.1) через соответствующие рецепторы.

Секретин выделяется из S-клеток тонкого кишечника после поступления кислого содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку. Стимулом для начала эндокринной функции S-клеток является понижение pH в ее просвете. Секретин тормозит кислую продукцию желудка, возбужденную гастрином, снижает содержание наиболее распространенных в желудке форм гастрина — гастрина$_{1-17}$ и гастрина $_{1-34}$ и тормозит моторику желудка.

Большое значение для регуляции кислотности химуса имеет и соматостатин, освобождающийся при ацидификации дуоденальной полости. Этот гормон ингибирует как базальную кислую секрецию желудка, так и секрецию, опосредованную гастрином. Одновременно с уменьшением соляной кислоты снижается секреция пепсиногена и гастрина.

Холецистокинин — один из ключевых гормонов пищеварительного тракта, принимающий участие не только в регуляции желудка, поджелудочной железы, печени, двенадцатиперстной кишки, но и влияющий на общий обмен через системы цАМФ и цГМФ. Последние 5 аминокислотных остатков холецистокинина идентичны таковым гастрина, что определяет некоторое сходство их биологического действия и объединяет их в одно семейство.

Кровь, поступающая из общего русла, приносит к желудку большое число пептидных и непептидных регуляторов (простагландинов, биоаминов и др.). Это открывает не только нервные, но и разнообразные гуморальные пути влияния на функции желудка, интегрирующие его с организмом в единое целое не только через нервную систему. Поэтому же столь велико разнообразие патологических состояний желудка, возникающих de novo или усиливающих ранее возникшую патологию. В связи с этим и лечебные воздействия на болезни желудка выходят далеко за пределы внутрижелудочных регуляторов или их аналогов.

Агрессивному воздействию желудочного сока подвергается не только сам желудок, но и слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки. Поступающий сюда из желудка кислый химус в норме довольно быстро нейтрализуется щелочным компонентом панкреатического сока и бикарбонатами дуоденального сока, секретируемыми слизистой оболочкой. Однако при нарушении моторной и эвакуационной функций желудка, приводящем к поступлению большего количества кислого химуса, количество бикарбонатов в дуоденальном соке оказывается недостаточным для нейтрализации кислоты, и создаются условия для повреждения дуоденальной слизистой оболочки.

С другой стороны, при нарушении функции привратника в результате дуоденогастрального рефлюкса желчь, поступающая в дуоденальную полость, может попадать в полость желудка, вызывая повреждения слизистой оболочки желудка.

4.2. СЕКРЕЦИЯ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В СВЯЗИ С ПЕРЕВАРИВАНИЕМ БЕЛКОВ

В тонком кишечнике продолжается переваривание белков. Попадание в двенадцатиперстную кишку кислого содержимого желудка вызывает, как уже упоминалось, освобождение секретина. Этот гормон в свою очередь стимулирует выделение из поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку бикарбонатов, что приводит к нейтрализации соляной кислоты желудочного сока. В результате pH резко увеличивается от 1,5—2,5 до 7,0. Нейтрализация желудочного сока в дуоденальной полости очень существенна для активации протеолитических ферментов тонкого кишечника.

Поступление продуктов переваривания белков в двенадцатиперстную кишку вызывает освобождение холецистокинина, который стимулирует секрецию нескольких протеолитических ферментов поджелудочной железой с оптимумом pH около 7,0.

Три фермента — трипсин, химотрипсин и карбоксипептидаза — вырабатываются экзогенными клетками поджелудочной железы в виде неактивных предшественников, которые под действием ряда ферментов, в том числе энтерокиназы, превращаются в активные формы. В результате последовательного действия протеолитических ферментов и пептидаз перевариваемые белки в конечном счете превращаются в смесь свободных аминокислот и олигопептидов, которые далее всасываются через эпителиальные клетки, выстилающие тонкий кишечник.

4.3. ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Устойчивость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по отношению к агрессивному, повреждающему действию соляной кислоты и пепсина обеспечивается рядом взаимосвязанных между собой защитных факторов: адекватной продукцией слизи, активной секрецией бикарбонатов поджелудочной железой и слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, регенерацией эпителиальных клеток в слизистой оболочке, достаточным кровоснабжением слизистой оболочки. Повреждение любого из компонентов защиты будет снижать устойчивость слизистой оболочки к агрессивному воздействию желудочного сока.

4.3.1. Слизе-бикарбонатный барьер

Проникновению ионов H^+ и пепсина к поверхности эпителиальных клеток препятствует слизе-бикарбонатный барьер. Его функционирование гарантируется адекватным слизеобразованием и секрецией бикарбонатов.

Желудочное слизеобразование

Желудочная слизь, или муцин, представляет собой систему коллоидных растворов высокомолекулярных биополимеров, включающих также низкомолекулярные органические и минеральные вещества, лейкоциты, лимфоциты и слущенный эпителий. Высокомолекулярные биополимеры вырабатываются клетками поверхностного эпителия, добавочными клетками желез дна и тела желудка и мукоидными клетками кардиальных и пилорических желез, а иногда главными и обкладочными клетками.

Желудочная слизь образуется в результате взаимодействия мукоидных веществ, поступающих в просвет желудка через апикальные поверхности клеток, с остальными ингредиентами желудочного сока. Она состоит из двух фракций — нерастворимой и растворимой. Нерастворимая (видимая, эпителиальная) фракция — это высокогидратированный гель, дисперсной фазой которого являются полисахариды, гликопротеины, протеогликаны, протеины. Слизь содержит ферменты и электролиты в адсорбированном состоянии. Растворимый муцин образуется из секрета различных клеток эпителия желудочных желез и продуктов переваривания видимой слизи.

Слизь в виде вязкоэластичного геля образует на поверхности слизистой оболочки тонкую непрерывную пленку (по данным разных авторов, в различных ситуациях толщина этого слоя может быть от 200 до 1500 мкм). Эта пленка коллоидными тяжами связана с преобразованными мукоидными веществами покровноэпителиальных клеток. Высокая клейкость и вязкость обеспечивают сильное сцепление геля с эпителиальными клетками.

В слизистом геле содержатся гликопротеины (3—10% от общей плотной массы), а также другие компоненты, включая слущенные эпителиальные клетки, бактерии, секреторные антитела (Ig_A). Вязкость и гелеобразные свойства слизи обусловлены высокомолекулярными гликопротеинами и углеводами, составляющими более 70% от общей плотной массы. Нерасщепившийся гликопротеин желудочной слизи (м.м.=$2 \cdot 10^6$ кДа) представляет собой полимер из 4 субъединиц, соединенных ковалентно дисульфидными мостиками. Каждая субъединица состоит из белкового ядра, окруженного оболочкой из углеводных белковых цепей, которые иногда разветвляются, содержат до 19 сахаров-полимеров и придают всей этой полимерной структуре вид «бутылочной щетки». Особое значение имеют фукомуцины, которые вместе с остатками сиаловых кислот и, прежде

всего, N-ацетилнейраминовой кислоты, придают видимой слизи вязкость и способность противостоять переваривающим свойствам желудочного сока.

Слизистый гель, на 95% состоящий из воды, создает условия для реализации важного защитного барьера на поверхности эпителия желудка. Хотя слизистый гель в общем легко проходим для малых ионов, есть данные, что даже ионы H^+ диффундируют в нем в 4 раза медленнее по сравнению со скоростью диффузии через эквивалентный слой неперемешиваемой воды. Предполагают, что это связано со способностью гликопротеинов секвестировать (конфисковывать) воду в интерстициальном пространстве, что и затрудняет диффузию ионов H^+.

Если ионы H^+ могут проходить через слизистый гель, хотя и медленно, то для высокомолекулярных соединений он непроходим. Таким образом, эпителий слизистой оболочки оказывается защищенным от действия пепсина, так как этот фермент, имеющий м.м. около 34000, не проходит через слизистый гель. Однако пепсин способен, хотя и медленно, разрушать слизистый гель, приводя к расщеплению гликопротеинов слизи на субъединицы. Разрушение слизи в норме сбалансировано ее непрерывным образованием и секрецией из эпителиальных клеток.

Механизмы слизеобразования являются сложными и зависят от действия многих факторов. Продукция слизи увеличивается при возбуждении адрено- и холинорецепторов, действии инсулина и серотонина, а также при механическом местном раздражении слизистой оболочки.

Таким образом, желудочная слизь представляет собой «первую линию защиты» слизистой оболочки. «Вторая линия защиты» обеспечивается эпителиальными клетками слизистой оболочки, в основном их липопротеиновыми мембранами и прочным соединением их верхнебоковых поверхностей. В настоящее время говорят и о «третьей линии защиты», связывая ее с глубже расположенными железистыми клетками, секретирующими мукоиды.

Щелочная секреция, бикарбонаты

Наряду с секрецией кислоты и пепсина, слизистая оболочка фундального и антрального отделов желудка, а также слизистая двенадцатиперстной кишки секретируют вещества со щелочными свойствами. Эпителий, выстилающий полость этих отделов пищеварительного тракта, секретирует в просвет ионы HCO_3^-. Эта секреция в совокупности со слоем геля также защищает слизистую оболочку от самопереваривания кислотой и пепсином. Секреция HCO_3^- в желудке составляет 5—10% от максимальной секреции кислоты, а в дуоденальной полости она в 2—6 раз больше. В основном секреция бикарбонатов — это результат активного энергозависимого транспортного процесса. Щелочная секреция тормозится аноксией и такими метаболическими ингибиторами, как цианистый калий и 2,4-динитрофенол, которые препятствуют окислительному фосфорилированию.

Секреция бикарбонатов тормозится ацетазоламином, ингибирующим карбоангидразу. Полагают, что карбоангидраза, присутствующая в большой концентрации в поверхностных эпителиальных клетках, способствует образованию бикарбонатных ионов из CO_2 и воды. Несомненно участие в продукции бикарбонатов и другого фермента — K^+-Na^+-АТФазы.

В антральной области желудка помимо активной секреции бикарбонатов найден еще пассивный компонент щелочной секреции, который составляет около 1/3 общей щелочной секреции этого отдела.

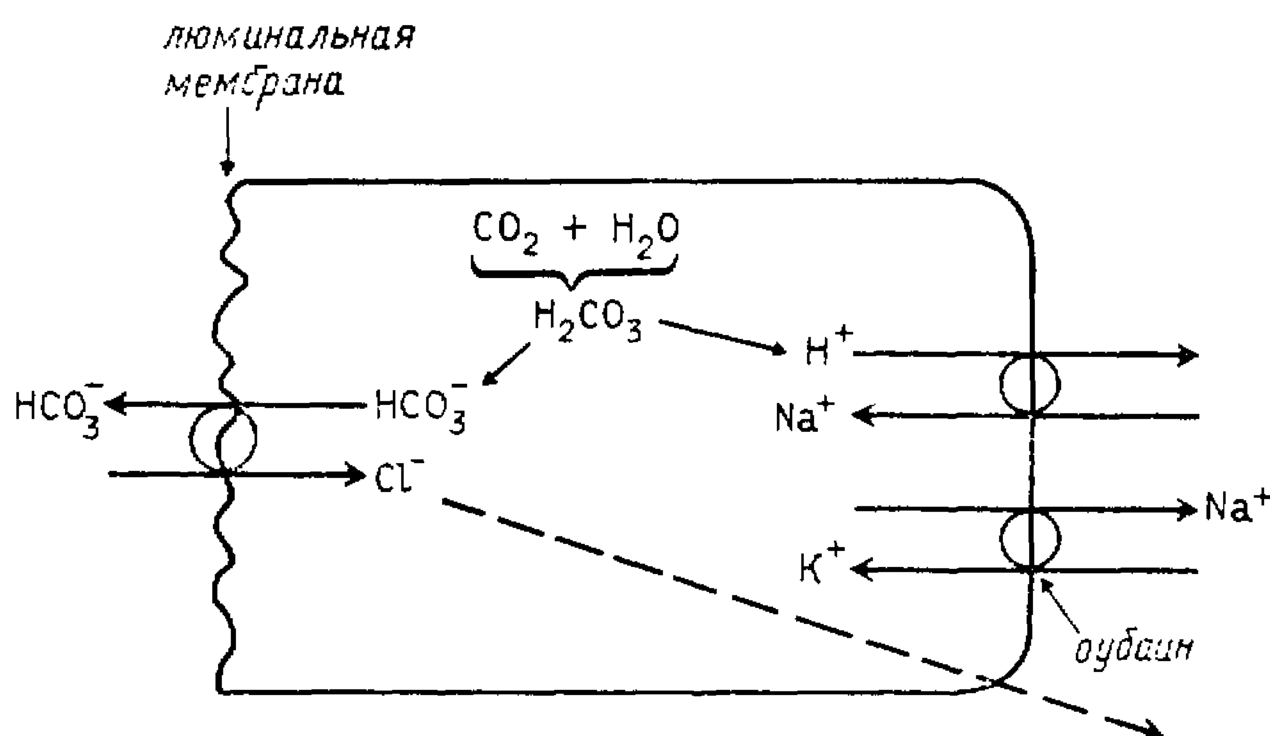


Рис. 4.3. Возможные механизмы секреции HCO_3^-.

Ионы HCO_3^- образуются из воды и CO_2 и секретируются через люминальную мембрану в обмен на ионы Cl^-. Ионы H^+, генерируемые в клетке в результате секреции HCO_3^-, могут аккумулироваться в клетке до тех пор, пока не возникнет механизм для их удаления. Так как оубаин, ингибитор Na^+—K^+-АТФазы, тормозит секрецию, возможно, что потеря ионов H^- через базолатеральную мембрану зависит от градиента натрия, создаваемого активностью АТФазы. Такой механизм изображен как H^+/Na^+ обмен, натрий входит в клетку по концентрационному градиенту, создаваемому активностью натриевого насоса (по Turnberg, 1985)

Бикарбонаты транспортируются через люминальные мембраны поверхностных эпителиальных клеток, вероятно, обмениваясь на хлор (рис. 4.3). Удаление хлора из люминальной жидкости тормозит секрецию бикарбонатов. Холинергические агонисты, вероятно, через цГМФ, простагландины, Ca^{2+} и такие гормоны, как глюкагон и холецистокинин, стимулируют щелочную секрецию, а альфа-агонисты и вещества, тормозящие синтез простагландинов, ингибируют ее. Большое значение для щелочной секреции имеет и величина pH. Ее уменьшение в полости желудка и просвете кишечника стимулирует секрецию бикарбонатов у ваготомированных собак. Это позволяет предполагать, что увеличение кислотности освобождает какие-то гуморальные мессенджеры, опосредованно стимулирующие щелочную секрецию. Природа этих гуморальных мессенджеров пока не известна, но ими могут быть глюкагон и простагландины.

Генерацию HCO_3 клетками поверхностного эпителия не следует смешивать с продуцированием этого аниона в сложной системе реакций образования соляной кислоты обкладочными клетками, где ионы HCO_3^- выбрасываются в кровь.

Большую роль в нейтрализации кислого химуса, поступающего в дуоденальную полость из желудка, играет щелочной секрет поджелудочной железы. Щелочная реакция панкреатического сока (pH 8—8,5) обусловлена высоким содержанием в нем бикарбонатов.

Слизе-бикарбонатный барьер

Ни слизистый гель, ни бикарбонатная секреция по отдельности не могут защитить эпителий желудка от кислоты и пепсина.

Тонкий слой геля, создающий непроницаемый барьер для пепсина, образует зону смешивания, в которой взаимодействуют ионы H^+ из полости и HCO_3^-, секретируемые эпителиальными клетками. Бикарбонаты с небольшой скоростью диффундируют вдоль полости и нейтрализуют кислоту, медленно перемещающуюся к эпителию. Это приводит в норме к созданию на поверхности слизистой оболочки устойчивого градиента pH (рис. 4.4): в полости $pH<2$, на поверхности эпителиальных

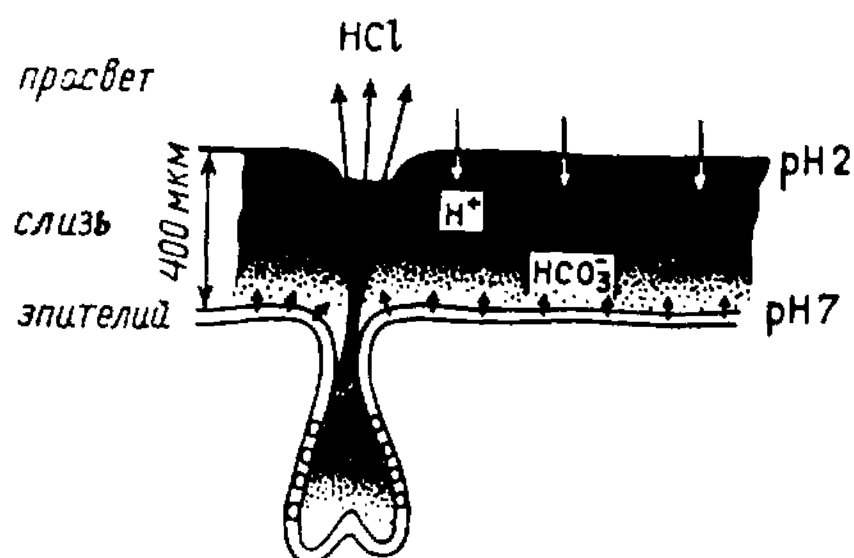


Рис. 4.4. Диаграмма, иллюстрирующая предполагаемый слизебикарбонатный барьер.
Ионы HCO_3^-, секретируемые в слой слизи, нейтрализуют медленно диффундирующие к эпителию ионы H^+. Эта зона позволяет небольшому количеству бикарбонатов предохранять слизистую оболочку от большого количества кислоты в просвете (по Turnberg, 1985)

клеток $pH>7$. Однако существует предельное значение pH для способности слизистой оболочки поддерживать этот градиент. При pH 1,4 в полости желудка pH около эпителиальных клеток падает в течение нескольких минут. Очень сильное снижение градиента вызывает аспирин. Простагландины предотвращают резкое падение градиента pH в ответ на аспирин.

4.3.2. Клеточные механизмы защиты

Клеточные механизмы защиты представлены рядом анатомоморфологических особенностей и физиологических механизмов, направленных на увеличение сопротивляемости эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Регенераторно-трофические процессы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки способствуют поддержанию сопротивляемости оболочки кислотно-пепсиновому перевариванию. В обычных условиях эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта отличаются высокой способностью к полной регенерации. При небольшом повреждении слизистая оболочка восстанавливается в течение 30 мин, а полное обновление всех клеток поверхностного эпителия происходит в течение 2—6 дней. На интенсивность регенерационных процессов влияют такие факторы, как прием пищи, растяжение стенок желудка, состояние кровотока, слущивание клеток эпителия, парасимпатическая иннервация, гормоны эндокринных желез, гастроинтестинальные пептиды.

Анатомо-физиологические особенности поверхностных эпителиальных клеток заключаются в наличии очень плотных контактов между соседними клетками и плотной мембраной на апикальных и боковых поверхностях клеток. Это препятствует проникновению ионов H^+ в клетки слизистой и выходу ионов Na из клеток в полость желудка и двенадцатиперстной кишки.

Способность слизистой оболочки поддерживать электрический градиент (разность потенциалов) между ее наружной и внутренней поверхностями. По разности потенциалов и электрическому сопротивлению судят о сопротивляемости слизистой оболочки повреждающему воздействию соляной кислоты. Разность потенциалов в значительной степени определяется величиной активного транспорта Na^+.

4.3.3. Кровоснабжение слизистой оболочки

Слизистая оболочка как наиболее метаболически активная ткань желудка даже в покое получает 3/4 крови, поступающей по брыжеечной артерии в желудок. Желудочный кровоток отличается большим количеством артериально-венозных анастомозов, создающих возможность «физиологического шунтирования» и, таким образом, широких вариаций кровоснабжения слизистой оболочки. Желудочный кровоток регулируется вегетативной нервной системой, желудочно-кишечными гормонами и паракринными веществами. Симпатическая система через катехоламины и альфа-адренорецепторы уменьшает кровоток, а парасимпатическая система увеличивает. Холинергическая вазодилятация предшествует увеличению секреции во время еды.

Имеется тесная связь между кровотоком и выходом кислоты. В секретирующем желудке выход кислоты возрастает при вазодилятации. С другой стороны, в покое вазодилятация не увеличивает освобождение H^+. На этом основании полагают, что кровоток в слизистой оболочке играет поддерживающую и разрешающую роль в регуляции желудочной секреции. Известно, что стимуляция секреции в свою очередь усиливает кровоток.

4.3.4. Гастродуоденальная моторика

В адекватном взаимоотношении между агрессивными и протекторными механизмами в желудке и двенадцатиперстной кишке большое значение принадлежит гастродуоденальной моторике. У здоровых людей соотношение между секрецией соляной кислоты в желудке и его моторно-эвакуационной функцией обратное: чем больше секреция кислоты, тем ниже двигательная активность и наоборот. Соляная кислота стимулирует закрытие привратника и его периодическую активность. Ацидификация содержимого двенадцатиперстной кишки замедляет опорожнение желудка.

Биоамины и регуляторные пептиды, освобождающиеся эндокринными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, как и гормоны эндокринных желез, оказывают модулирующие влияния на регуляцию различных механизмов, обусловливающих сопротивляемость слизистой оболочки. Схематическое изображение влияний гуморальных и гормональных агентов на основные процессы, обусловливающие сопротивляемость слизистой оболочки, представлены на схеме 4.2.

4.4. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЖЕЛУДКЕ И ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ

Воспаление — патологический процесс, в основе которого лежит местная реакция организма на действие повреждающего раздражителя, проявляющаяся на месте повреждения ткани или органа. Воспалительная реакция состоит из нескольких взаимосвязанных между собой фаз: 1) альтерация тканей и составляющих их клеток; 2) высвобождение физиологически активных веществ, так называемых медиаторов воспаления; 3) повышение проницаемости стенок капилляров и венул; 4) реакция системы крови на повреждение, включая изменение реологических свойств крови; 5) пролиферация — репаративная стадия воспаления.

Одним из медиаторов воспаления является гистамин — первое вазоактивное вещество, появляющееся сразу же после повреждения ткани; именно с ним связаны пусковые стадии вазодилятации, повышение сосудистой проницаемости и экссудация — выход жидкой части крови в очаг воспаления.

Процесс воспаления и его развитие определяются двумя факторами — местным повреждением ткани или органа и реактивностью организма. Все повреждающие факторы условно подразделяются на экзо- и эндогенные. К экзогенным относят механические, физические, химические, биологические, а также иммунологический конфликт, к эндогенным — отложение солей, тромбоз, эмболию и т. д.

Широкое распространение воспалительные процессы имеют в желудочно-кишечном тракте: гастрит — в желудке, дуоденит — в двенадцатиперстной кишке, энтерит — в тонком кишечнике.

4.4.1. Гастрит

Гастрит — поражение слизистой оболочки желудка с преимущественно воспалительными изменениями и явлениями дисрегенерации, с прогрессирующей атрофией ее при хроническом течении, сопровождающееся нарушением секреторной, моторной и эвакуационной функциями желудка. Для начальных форм гастритов характерны диспепсические расстройства, болевой синдром, иногда с нарушением секреторной и моторной функций. Морфологические изменения слизистой оболочки проявляются в поражении сосудов, сопровождающимся гиперемией, отеком, утолщением и деформацией складок.

Воспалительные поражения слизистой оболочки могут быть обусловлены различными причинами, вызывающими ее чрезмерное раздражение.

Острый гастрит (катаральный, банальный, простой) — наиболее частая форма гастрита. Уже через несколько часов после приема недоброкачественной пищи, а также очень горячей, холодной, жирной, острой, после приема некоторых лекарственных препаратов развиваются гиперемия и отек слизистой оболочки, эпителий слущивается, иногда возникают точечные кровоизлияния и даже эрозии. Острый гастрит может быть следствием повышенной чувствительности к определенным пищевым веществам (аллергический, анафилактический гастрит). При несвоевременном, неадекватном и недостаточном лечении острого гастрита, а также при длительных нарушениях питания и приеме лекарственных препаратов развивается хронический гастрит. Наиболее характерным проявлением хронических гастритов является уменьшение желудочного сокоотделения. При гипоацидном гастрите содержание соляной кислоты в желудочном соке уменьшается, а при анацидном она совсем отсутствует. Более редкие гиперацидные гастриты характеризуются недостатком желудочного сока при его высокой кислотности. Таким образом, функция кислотообразования не является определяющим критерием гастрита. Одна из форм хронического гастрита — атрофический гастрит, при котором кислотообразование нарушается раньше и чаще, чем ферментообразовательная и экскреторная функции желудка. Это связано с тем, что в данном случае страдают прежде всего обкладочные клетки: внутренние канальцы спадаются, происходит потеря микроворсинок, клетки уменьшаются в размерах. При прогрессировании атрофического гастрита атрофия захватывает и главные клетки.

Наряду с разрушительными процессами (дегенерацией и атрофией) имеет место и процесс восстановления. Однако процесс регенерации при патологии проходит с некоторыми отклонениями, так что регенерированные обкладочные и главные клетки вместо соляной кислоты и пепсина вырабатывают мукоидный секрет, а это приводит к трансформации фундальных желез в пилорические.

4.4.2. Дуоденит

Дуоденит — воспалительно-дистрофический процесс, захватывающий все слои стенки двенадцатиперстной кишки или ограничивающийся ее слизистой оболочкой. Первичный дуоденит — относительно редкое заболевание. Чаще всего он развивается в результате длительного воздействия на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки протеолитических ферментов кислого желудочного содержимого при дисфункции желудка и тонкого кишечника, при избыточном употреблении раздражающей пищи, при частых и длительных нервно-психических расстройствах и перенапряжениях. Вторичный, или сопутствующий, дуоденит может быть следствием целого ряда заболеваний, таких, как гастрит, панкреатит, гепатит, язвенная болезнь и др. Морфологические изменения при дуодените проявляются в виде гиперемии, утолщения складок, инфильтрации, шаровидного расширения дуоденальных желез и заполнении их слизью.

4.4.3. Энтерит

Энтерит — воспалительное или воспалительно-дистрофическое поражение тонкого кишечника, приводящее при хроническом течении к атрофии слизистой оболочки. Он проявляется в усилении интестинальной секреции и повышении проницаемости. Морфологические изменения заключаются в гиперемии и отеке слизистой оболочки, гиперплазии бокаловидных клеток, дистрофических изменениях на вершине ворсинок с гиперплазией крипт. Острый энтерит чаще всего имеет инфекционную природу (дизентерия, брюшной тиф, сальмонелез, холера).

4.5. ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Язвенная болезнь является одним из широко распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, нередко приводящим к длительной потере трудоспособности. За последнее десятилетие в нашей стране наблюдается некоторое повышение заболеваемостью язвенной болезнью.

Язвенная болезнь возникает в результате рассогласования в активности агрессивных факторов желудочного сока и действии защитных механизмов. Любые воздействия, направленные

на увеличение продукции соляной кислоты или пепсина, также как и воздействия, ослабляющие щелочную продукцию желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, слизеобразование, нарушение регенерационной способности поверхностного эпителия и кровоснабжения слизистой оболочки гастродуоденальной области, являются потенциальными факторами, предрасполагающими к возникновению язвенной болезни. Такое положение справедливо по отношению ко всем поражениям, которые идентифицируются как язвенная болезнь. Исключения составляют повреждения слизистой оболочки желудка под влиянием ряда лекарственных препаратов, например салицилатов, которые приводят к изъязвлениям в слизистой оболочке в результате непосредственного повреждающего воздействия на нее.

Наиболее выраженными проявлениями язвенной болезни являются боли и диспепсические расстройства, чаще всего в виде тошноты, рвоты, изжоги и отрыжки.

4.5.1. Основные типы пептических повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки

Наименее выраженными пептическими повреждениями являются острые эрозии — поверхностные повреждения слизистой оболочки, которые не проникают в мышечный слой (рис. 4.5),

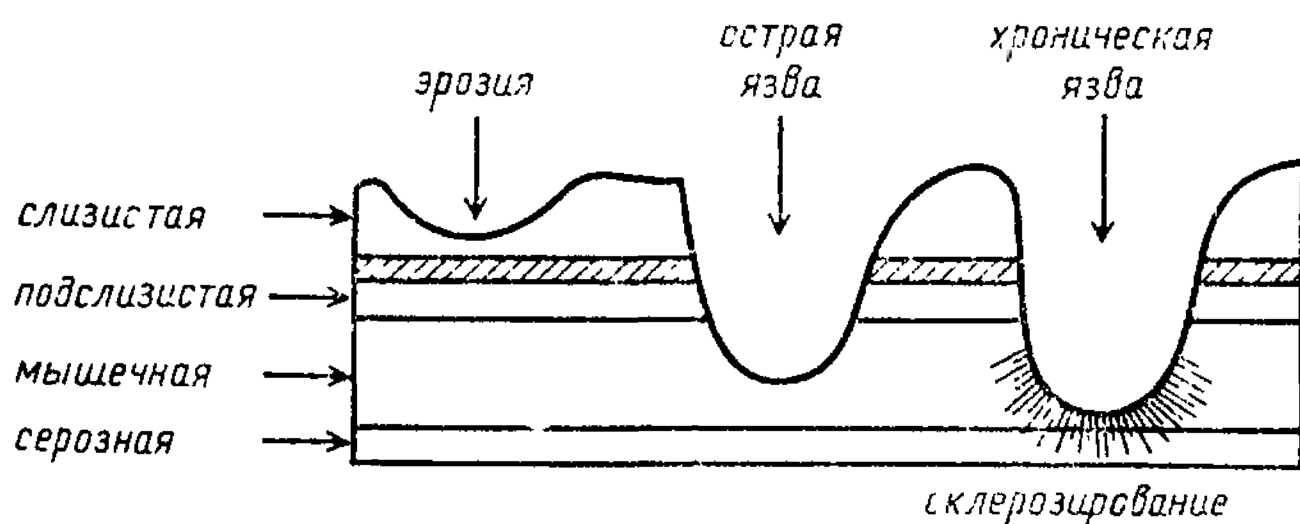


Рис. 4.5. Иллюстрация острых и хронических повреждений оболочек, составляющих стенки желудка и тонкого кишечника (по Brooks, 1985)

эндоскопически — точечные кровоизлияния. Они развиваются в течение нескольких часов, обычно не прогрессируют в пептические язвы и быстро заживляются за счет регенерации эпителия без образования рубцов. В тканях, окружающих острые эрозии, какие-либо изменения отсутствуют.

Хронические эрозии окружены воспаленной слизистой оболочкой, в основе гистологических изменений которой лежит усиленное образование клеточных элементов — гиперплазия. Они представляют собой одно из наиболее широко рас-

пространенных патологических состояний верхней части желудочно-кишечного тракта.

Возникновение острых и хронических эрозий может быть связано с вирусной инфекцией, значительным потреблением алкоголя, генерализованным стрессом, употреблением значительного количества лекарственных препаратов типа аспирина и индометацина.

При отсутствии заживления эрозий деструкция тканей распространяется на мышечный слой, что приводит к возникновению острых язв, которые состоят из хорошо ограниченных кратеров с потерей вещества на различную глубину. Гастродуоденальные язвы часто приводят к профузному кровотечению и сопровождаются гиперемией подслизистых кровеносных сосудов. Острые язвы характеризуются высокой скоростью спонтанного заживления, сопровождающегося пролиферацией эпителия и формированием гранулированной ткани, которая дает рубцы. Некроз, воспалительный экссудат, незрелая гранулированная ткань — основные черты острой язвы.

Хронические язвы, как правило, доходят до серозной оболочки и склерозированы (см. рис. 4.5). Они не имеют тенденции к рубцеванию в течение часов, дней, а иногда и недель. Профузная зрелая гранулированная ткань, обширные фиброзы и широко распространенная облитерация подслизистых и мышечных структур — черты хронической язвы. Одним из осложнений хронической язвы также является кровотечение. Другое осложнение связано с перфорацией, когда деструкция ткани достигает серозного слоя. Вокруг хронических язв возможно появление злокачественной ткани.

4.5.2. Роль агрессивных факторов в возникновении язвенных поражений

Часто язвы располагаются в тех областях, в которых отсутствуют главные и обкладочные клетки и слизистая оболочка которых более подвержена агрессивному воздействию желудочного сока — это слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки, а также малой кривизны и привратниковой части желудка.

Агрессивные факторы желудочного сока, как уже показано выше, — это соляная кислота и пепсин. Однако в вопросе о степени участия каждого из компонентов агрессии нет единодушия. Одни исследователи говорят о «кислотных» язвах, придавая решающее значение кислоте, другие подчеркивают важность обоих факторов, говоря о «пептических» язвах. Это противоречие возникает из-за очень тесной связи между этими факторами: у немлекопитающих кислота и пепсин продуцируются одними и теми же клетками; у млекопитающих кислота и пепсиногены секретируются разными типами клеток, но одновременно. Исключение составляет синдром отсутствия кислотности (ахлоргидрии), когда пепсиноген (пепсиноген II) продол-

жает продуцироваться пилорическими железами. За исключением секретина, который тормозит выход кислоты, блокируя стимулирующее действие гастрина на обкладочные клетки, и стимулирует секрецию пепсина, все остальные гормональные и гуморальные вещества, секретируемые клетками желудочно-кишечного тракта, как правило, одновременно стимулируют продукцию и кислоты, и пепсина.

Кислота может оказывать влияние на слизистую оболочку независимо от активности пепсина: малый размер протонов дает им гораздо больший доступ к слизистой оболочке, чем пепсину, который не может диффундировать через слой слизистого геля.

При некоторых экспериментальных условиях кислота сама по себе может значительно повреждать эпителиальный слой слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкого кишечника. Однако введение через фистулу даже значительного количества кислоты далеко не всегда сопровождалось возникновением язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Таким образом, следует говорить только о возможности такого влияния. При этом надо помнить, что в желудке есть эндогенно секретируемый пепсин и поэтому при введении одной кислоты трудно отдифференцировать действие кислоты от влияния пепсина.

В общем увеличении секреции выработка пепсина имеет меньшее значение в механизме язвообразования, чем гиперсекреция соляной кислоты, на фоне которой пепсин проявляет свою протеолитическую активность. Вне зависимости от вклада кислоты и пепсина в агрессию желудочного сока ясно, что увеличение кислотно-пепсиновой секреции без соответствующего повышения сопротивляемости слизистой оболочки способствует язвообразованию.

4.5.3. Последствия нарушений защитных факторов в развитии язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки

Повреждения слизистой оболочки развиваются обычно на фоне уменьшения ее сопротивляемости, т. е. при ослаблении местных факторов защиты. Последние, как было подробно показано выше, представляют собой систему, состояние которой определяется адекватной продукцией слизи, активной секрецией бикарбонатов, достаточным кровоснабжением слизистой оболочки, уровнем энергетического потенциала клеток и прочностью их мембран, активной регенерацией покровноэпителиальных клеток гастродуоденальной области вследствие активного метаболизма и устойчивости нервной трофики.

Повреждение слизистого барьера — один из основных путей блокирования защитных факторов, сопровождающийся падением градиента pH и возможностью обратной диффузии ионов H^+. В норме слизистая оболочка непроницаема для ионов H^+

и Na^+, несмотря на наличие высокого концентрационного градиента $(1 \cdot 10^6)$. Однако при повреждении слизистого барьера ионы H^+ получают возможность по концентрационному градиенту входить в клетки слизистой оболочки, а ионы Na^+ — выходить в полость. В результате обратной диффузии возрастает выход гистамина из тучных клеток и активируется холинергическая система. Это в свою очередь стимулирует секрецию кислоты, увеличивает проницаемость стенки сосудов, приводя к интерстициальной геморрагии, выходу белков плазмы крови в стенку слизистой оболочки и в полость желудка (рис. 4.6).

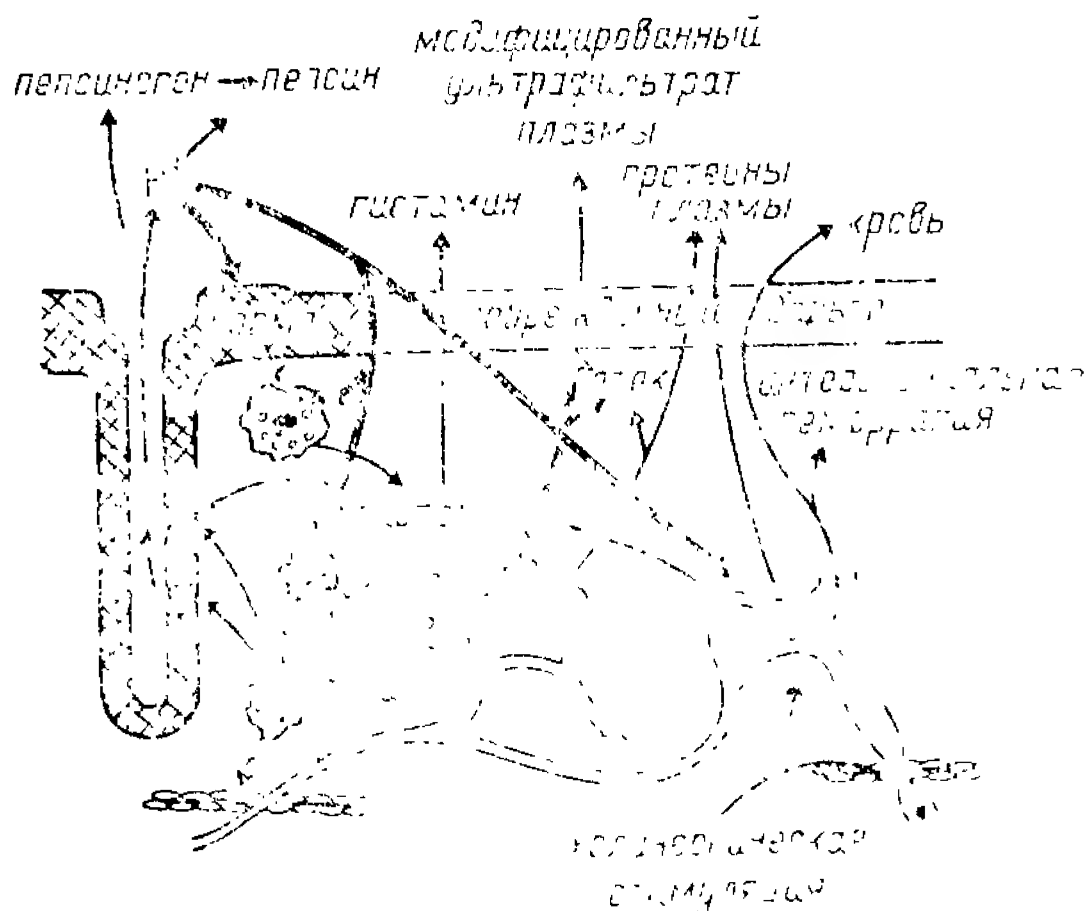


Рис. 4.6. Патофизиологическая последовательность обратной диффузии кислоты через разрушенный слизистый барьер (по Davenport, 1967)

Повреждение слизистого барьера происходит за счет уменьшения толщины слоя слизи, что связано с ингибированием скорости продукции слизи, и за счет уменьшения щелочной секреции.

Обратной диффузии ионов H способствуют местная ишемия слизистой оболочки и нарушение регенерационных процессов.

Местная ишемия слизистой оболочки. Хотя уменьшение кровотока и развивающаяся ишемия могут вызывать обратную диффузию ионов H^+, они не являются главными факторами возникновения большинства язвенных поражений слизистой оболочки. При этом несомненно, что нарушение кровотока — фактор отягощающий. В ряде условий, например при шоковых состояниях, при склеротических поражениях терминальных артериол и их облитерации ишемия слизистой оболочки может иметь и инициирующее значение (шоковые и старческие язвы). Некоторые из старческих язв по существу являются следствием инфаркта слизистой оболочки.

Нарушение процессов регенерации и уменьшение скорости обновления клеток в гастродуоденальной слизистой оболочке значительно снижают ее устойчивость к повреждающему действию соляной кислоты и пепсина. В наибольшей степени это выражено в тех случаях, когда язвы желудка развиваются на фоне атрофического гастрита, при котором атрофия слизистой оболочки иногда сочетается с сохраненной высокой секрецией кислоты.

4.5.4. Причины агрессивности желудочного сока и снижение протекторных механизмов

Дисбаланс нервнорегуляторных механизмов. Вне зависимости от процессов, приводящих к язвенной болезни, большая роль в ее инициации принадлежит нервной системе, в том числе гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе.

Ранее ведущую роль в патогенезе язвенной болезни отводили только парасимпатическому отделу вегетативной нервной системы, а именно блуждающему нерву. Повышение вагусной активности приводит к гиперфункции обкладочных клеток, а длительная ваготония сопровождается увеличением числа обкладочных клеток (рабочая гиперплазия), что в конечном итоге усиливает секрецию кислоты.

В настоящее время считается, что в патогенезе язвенной болезни не менее существенна роль и симпатического отдела. Если активация парасимпатической системы ведет к язвообразованию за счет увеличения секреции кислоты и пепсина, то симпатическая система провоцирует нейродистрофические процессы в слизистой оболочке, нарушая кровоток и обмен веществ. Эти процессы инициируются и поддерживаются как избыточным выбросом катехоламинов, и прежде всего адреналина, так и последующим истощением их запасов в тканях.

Гуморальные и гормональные воздействия. Многие гормоны гипоталамо-гипофизарной системы ингибируют слизеотделение и процессы регенерации. Так, увеличение продукции гипоталамических пептидов при нервно-психическом перенапряжении способствует бóльшей секреции гормонов передней доли гипофиза (сомато- и тиреотропного гормонов, АКТГ, пролактина). Это в свою очередь приводит к активации надпочечников, следствием которой является усиленная продукция глюкокортикоидов — одного из непосредственных факторов уменьшения слизеобразования и процессов регенерации.

Гастродуоденальная дисмоторика. Уменьшению pH в полости желудка и двенадцатиперстной кишки помимо повышения кислотной секреции способствует и нарушение моторики желудка. При ее ослаблении и снижении эвакуационной функции повышается кислотность содержимого желудка, что может вызывать язвенные поражения. С другой стороны, усиление моторики желудка приводит к тому, что в полость двенадцатипер-

стной кишки поступает содержимое с более низким pH, что содействует повреждающему воздействию на ее слизистую оболочку.

Доуденогастральный рефлюкс. В результате нарушений функции пилорического сфинктера желчные кислоты и лизолецитин, образующийся из лецитина желчи под действием фосфолипазы панкреатического сока, могут забрасываться в желудок, оказывая цитолитическое влияние на его слизистую оболочку.

Длительный прием лекарственных препаратов, в том числе препаратов, блокирующих синтез простагландинов, например индометацина, аспирина.

Механическое повреждение слизистого геля и слизистой оболочки сопровождается резким падением градиента pH и возможностью непосредственного протеолитического влияния пепсина на слизистую оболочку.

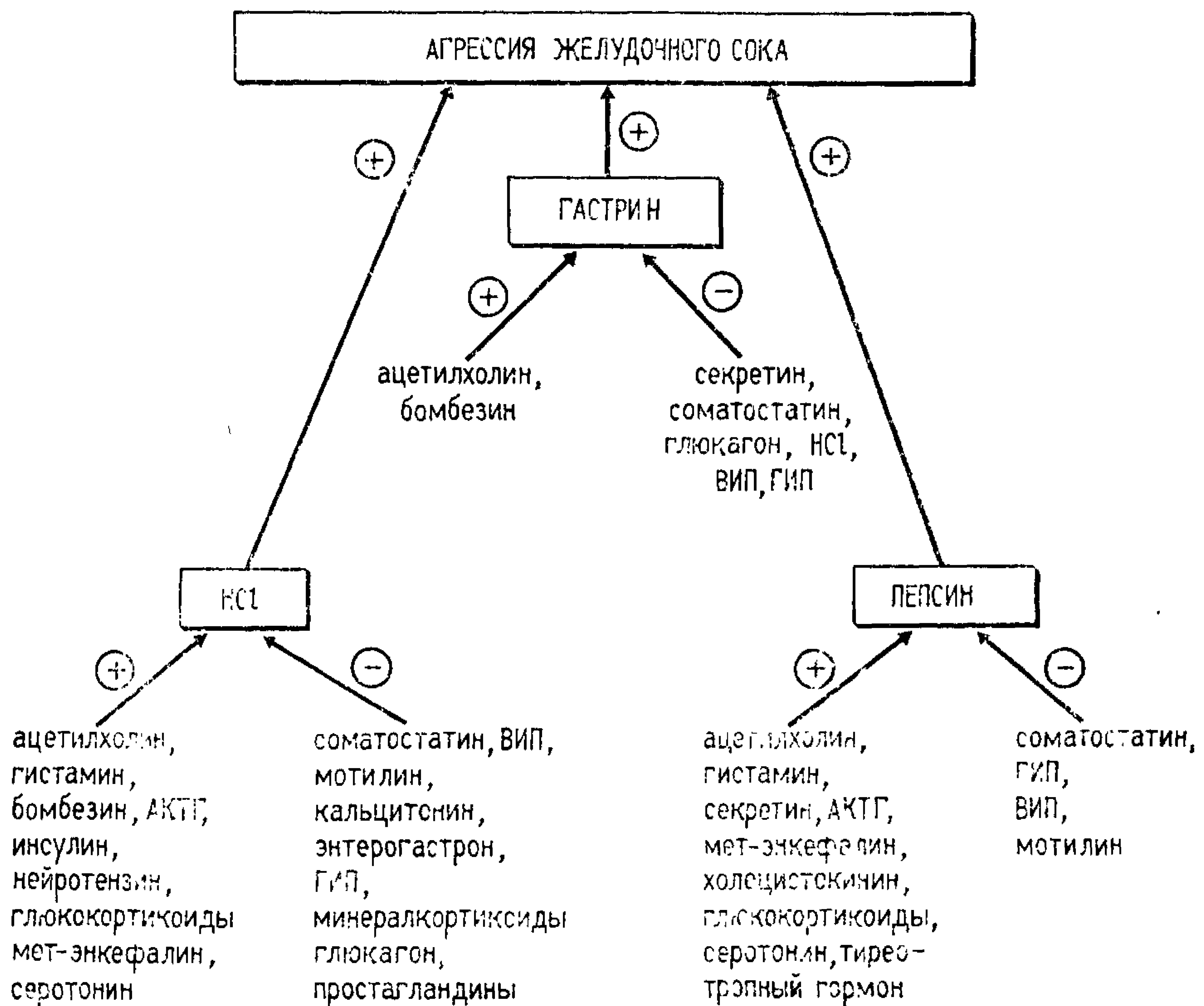
Генетические факторы, такие, как нарушение синтеза и выделения сульфатированных гликопротеинов ослабляют протекторные механизмы. Генетически определенная гиперплазия обкладочных и (или) гастринсодержащих клеток приводит к повышению кислотной секреции.

Обсуждая роль различных причин и факторов в увеличении кислотно-пепсиновой секреции или в уменьшении протекторных механизмов, а следовательно, и в язвообразовании, трудно говорить о каждом из них как о чисто ульцерогенном факторе. Например, гистамин, увеличивающий секрецию кислоты и пепсина и нарушающий трофику и проницаемость слизистой оболочки, в то же время способствует выработке щелочного компонента желудочного сока и выделению бо́льшего количества панкреатических бикарбонатов, тем самым препятствуя язвообразованию. То же самое можно сказать и об усилении парасимпатической активности. Она стимулирует выделение слизи, увеличивает кровоток, что также приводит к повышению защитных свойств слизистой оболочки. Сопоставляя схемы 4.1 и 4.2, видно, что ряд агентов, провоцирующих агрессию желудочного сока (например, бомбезин, серотонин и др.), в то же время повышает сопротивляемость слизистой оболочки. Эти данные свидетельствуют о невозможности однозначной оценки разных факторов, которые в определенных условиях могут стать основными в патогенезе язвенной болезни. Как правило, необходимо участие нескольких воздействий и каждое может привести к развитию язвенных поражений.

4.5.5. Противоязвенные лекарственные препараты и направленность поиска новых препаратов

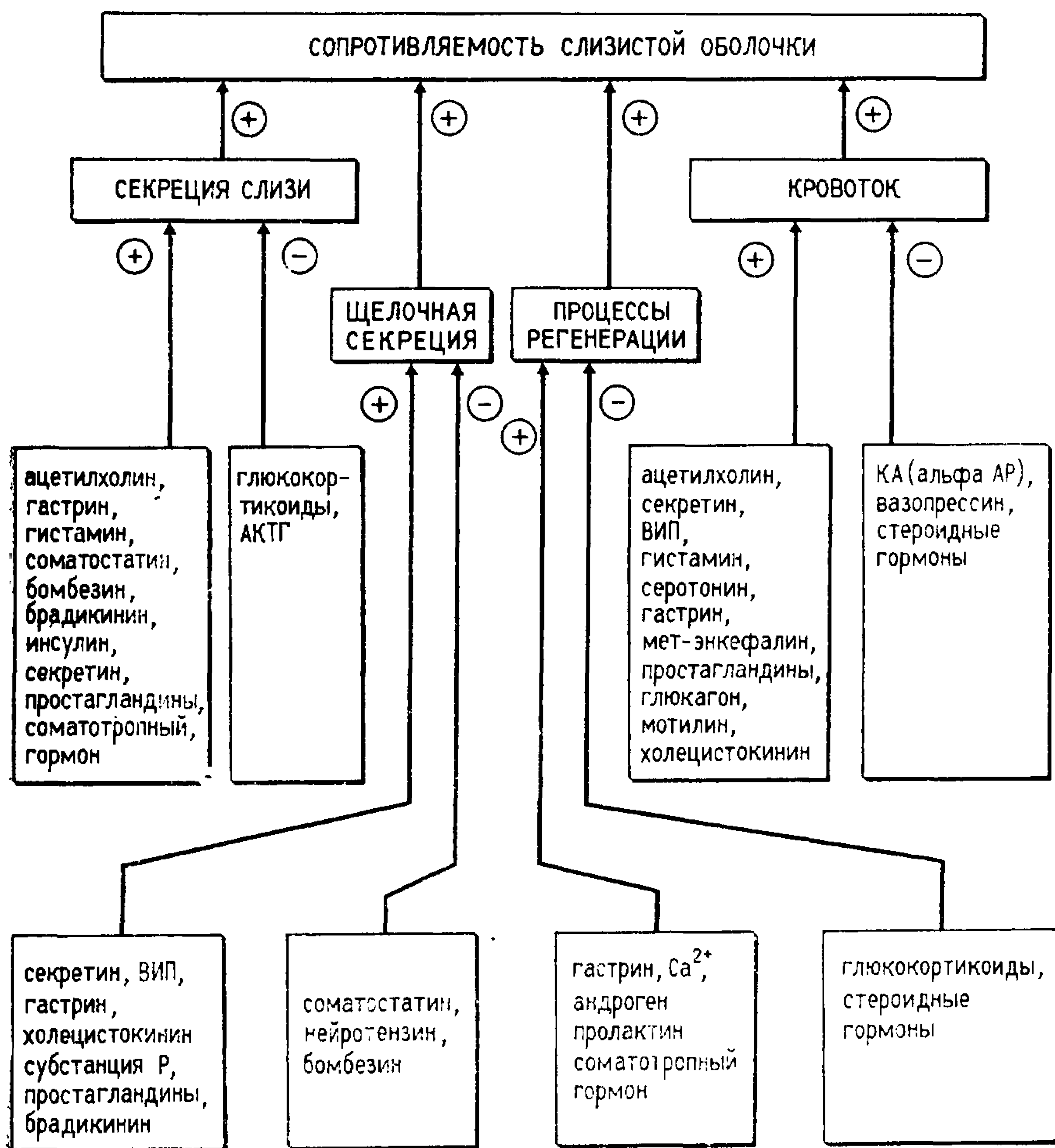
Исходя из природы язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки терапия язвенной болезни направлена на

Схема 4.1. Факторы, стимулирующие и ингибирующие агрессию желудочного сока



усиление защитных факторов и ослабление агрессивных. Интенсификация защитных механизмов связана с использованием пленкообразующих и цитопротекторных средств, позволяющих увеличить сопротивляемость контактирующих с желудочным соком тканей. Примером первых служат препараты основного нитрата висмута. Среди цитопротекторов в настоящее время большую роль отводят простагландинам. Уменьшение агрессивных свойств желудочного сока достигается за счет уменьшения скорости гидролиза белков слизистой оболочки пепсином, что способствует росту гранулированной ткани в основании язвы и пролиферации поверхностного эпителия. Это может быть достигнуто как торможением кислотно-пепсиновой секреции, так и повышением pH (антацидные препараты). Широко применяются в различных сочетаниях гидроокиси алюминия и магния (например, в составе так называемого альмагеля). Среди антисекреторных препаратов широкое применение имеют блокаторы гистаминовой секреции и холиноблокаторы. Распространение получил циметидин, достаточно избирательно блокирующий спонтанную секрецию и секрецию, индуцированную гистамином и растяжением желудка. Антисекреторное действие

Схема 4.2. Факторы, стимулирующие и ингибирующие сопротивляемость слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки



присуще наряду с другими механизмами и таким новейшим противоязвенным агентам как соматостатин и даларгин (аналог опиоидного пептида — лей-энкефалина). В качестве холиноблокаторов применяют атропин, гастроцепин, а в самое последнее время — хлорозил.

Однако большинство препаратов этого типа, оказывая значительное ингибирующее влияние на секретообразование, вызывает и ряд побочных нежелательных влияний. Поэтому продолжается поиск новых фармакологических средств с минимальным побочным эффектом при сохранении значительных антисекреторных свойств. Широко используется сейчас омепразол — ингибитор активности H^+-K^+-АТФазы, участвующей в

синтезе кислоты. Однако этот препарат практически полностью подавляет кислотообразование, приводя к ахлоргидрии.

Одним из существенных недостатков современных блокаторов желудочной секреции является отсутствие у них центрального психокорригирующего действия. А между тем наличие определенной связи между нервно-психическими факторами, воздействующими на организм, развитием язвенной болезни, с одной стороны, и нервно-психическими отклонениями у многих людей, страдающих язвенной болезнью (например, астенические и депрессивные состояния и др.), с другой стороны, свидетельствует о необходимости применения препаратов, сочетающих периферическое воздействие с одновременным психокорригирующим влиянием. По-видимому, эффективность упоминавшегося выше препарата опиоида даларгина во многом обусловлена наличием психотропного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Шептулин А. А. Язвенная болезнь. М., 1987.
2. Климов П. К. Пептиды и пищеварительная система. Л., 1983.
3. Климов П. К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. Л., 1986.
4. Рысс Е. С., Фишзон — Рысс Ю. И. Современная фармакотерапия язвенной болезни//Клинич. мед. 1989. Т. 67. № 1.
5. Фишзон—Рысс Ю. И., Рысс Е. С. Гастро-дуоденальные язвы. Л., 1978.
6. Nagashima R., Samloff I. M. Aggressive Factors II: Pepsin // Contemporary issues in Gastroenterology. V. 3. Peptic Ulcer Disease. Eds. Brooks F. P. I Cohen S., Soloway R. D. New York — Edinburgh — London — Melburn. 1985.
7. Olbe L., Lundell L. Aggressive Factors I: Hydrochloric Acid. Ibid.
8. Ritchie W. P. Resistance Factors II: Cellular Resistance. Ibid.
9. Turnberg L. A. Resistance Factors I: «Mucus-Bicarbonate» Barrier. Ibid.

● Глава 5
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ, ею страдает каждый пятнадцатый житель нашей планеты. Термин «артериальная гипертензия» объединяет целый ряд заболеваний, общим моментом которых является стойкое и длительное возрастание давления крови. Стойкое повышение артериального давления может возникать при некоторых заболеваниях наряду с другими симптомами. В этом случае возрастание давления крови является вторичным по отношению к какому-то другому патологическому процессу и такие гипертензивные состояния обозначаются как симптоматические. Существует, однако, целый ряд случаев, когда причины возрастания артериального давления не ясны. В таком случае говорят об «эссенциальной», первичной, гипертензии, или гипертонической болезни (Мясников, 1965; Folkow, 1982; Алмазов и др., 1983).

Поскольку аналитические возможности изучения патологического возрастания давления крови у людей весьма ограничены, широкое распространение получили экспериментальные методы и модели артериальной гипертензии у лабораторных животных. Например, ограничение кровотока через почечную артерию с помощью специальной клипсы или спирали приводит к развитию у животных артериальной гипертензии, соответствующей вазоренальной форме гипертензии у человека. Минералкортикоидная, или ДОКА-солевая гипертензия (подкожная имплантация дезоксикортикостерон ацетата в сочетании с повышенным содержанием ионов натрия в диете), является аналогом первичного альдостеронизма у людей. Различные стороны патогенеза эссенциальной гипертензии человека моделируются на линейных крысах, у которых стойкое возрастание давления крови детерминировано генетически. Так, у миланской линии крыс рост артериального давления обусловлен первичными нарушениями деятельности почек. У наиболее распространенной японской линии спонтанно гипертензивных крыс (SHR), выведенной в 1963 г. Окамото и Айоки, рост артериального давления определяется тремя основными генами и модулируется множеством других, менее значимых генов. Развитие артериальной гипертензии у этих животных связано преимущественно с гиперактивностью симпатоадреналовой системы. Боль-

шой интерес представляет линия крыс с наследственной, индуцированной стрессом артериальной гипертензией (НИСАГ), выведенная сравнительно недавно А. Л. Маркелем в Новосибирске. Оказалось, что селекция крыс, гиперреактивных к иммобилизационному стрессу, привела одновременно к формированию новой популяции животных со стабильным увеличением давления крови.

Результаты клинических и экспериментальных исследований позволили выделить множество сложным образом взаимосвязанных факторов, обусловливающих развитие гипертензии. Тем не менее вопрос о причинах и механизмах стойкого возрастания системного артериального давления далек от окончательного разрешения.

Давление крови P определяется соотношением

$$P = QR,$$

где Q — объем крови, выбрасываемый сердцем за минуту (минутный объем), R — общее периферическое сопротивление, т. е. гидравлическое сопротивление системы кровеносных сосудов. Из приведенной формулы следует, что увеличение давления крови может быть обусловлено как увеличением сердечного выброса, так и возрастанием общего периферического сопротивления. При гипертонической болезни наблюдается широкий спектр соотношений этих параметров. В зависимости от величины минутного объема кровообращения различают гипертензию с гиперкинетическим, эукинетическим и гипокинетическим типами циркуляции. По данным В. А. Алмазова с коллегами (1983), увеличенный сердечный выброс, или гиперкинетический тип циркуляции, наблюдается только у 30% людей, страдающих гипертонической болезнью. Следовательно, в большинстве случаев стойкое увеличение артериального давления связано с увеличением общего периферического сопротивления кровеносных сосудов.

Гидравлическое сопротивление отдельного резистивного сосуда определяется в соответствии с законом Пуазейля уравнением:

$$R = 8\,\eta l/\pi r^4,$$

где η — вязкость крови, l — длина сосуда, r — внутренний радиус сосуда. Очевидно, что сопротивление всей сосудистой сети зависит от сопротивления каждого отдельного сосуда, а также от числа функционирующих сосудов в единице объема ткани.

Как следует из приведенной формулы, возрастание гидравлического сопротивления может быть обусловлено увеличением вязкости крови и (или) уменьшением внутреннего радиуса сосудов. Увеличение вязкости крови действительно обнаружено при некоторых формах артериальной гипертензии (Dintenfass, 1976), однако изменение этого параметра является скорее следствием, а не причиной гипертензии. Основной вклад в возра-

стание общего периферического сопротивления при артериальной гипертензии вносит уменьшение внутреннего радиуса сосудов, так как сопротивление кровотоку зависит от четвертой степени этого параметра.

В сосудистой системе основное сопротивление току крови оказывают мелкие артерии и артериолы. Это справедливо для сосудистого бассейна скелетных мышц и ряда внутренних органов; пожалуй, только для мозгового кровообращения характерен значительный вклад именно крупных артерий в общее органное сопротивление (Мчедлишвили, 1989). Чтобы выделить основное звено в регуляции общего периферического сопротивления, Б. Фолков и Э. Нил (1976) ввели термин «резистивные сосуды». Именно возрастание сопротивления резистивных сосудов является основным фактором развития артериальной гипертензии. Уменьшение просвета резистивных сосудов может быть функциональным и структурным. В первом случае сужение просвета обусловлено сокращением гладких мышц сосудистых стенок под влиянием нейрогуморальных факторов, во втором случае происходит изменение анатомической конструкции сосудов. Рассмотрим подробнее эти механизмы возрастания гидравлического сопротивления сосудистого древа при гипертензии.

В начале 20-х годов Г. Ф. Ланг высказал точку зрения, согласно которой эссенциальная гипертензия рассматривалась как следствие хронического нервно-психического напряжения. Причиной повышения артериального давления он считал усиление тонуса мышечных элементов артерий, ставя его в прямую зависимость с нервно-психическими факторами. В 50—60-х годах Г. Ф. Ланг (1950) и А. Л. Мясников (1965) окончательно сформировали представление о том, что стойкое повышение артериального давления является следствием невротических нарушений. Авторами был собран обширный клинический материал, свидетельствующий о роли сильных отрицательных эмоций в развитии заболевания. Причем не только внезапные эмоциональные потрясения, например известие о гибели близких людей, но и повседневные факторы, работа, связанная с повышенной нагрузкой на нервную систему, способны приводить к стойкому психо-эмоциональному «перенапряжению» и развитию заболевания.

Г. Ф. Ланг и А. Л. Мясников придавали понятию «невроз высших центров, регулирующих артериальное давление», павловское, т. е. достаточно широкое и общее значение. Пытаясь найти конкретные физиологические механизмы невротических нарушений, Мясников высказал гипотезу о том, что прессорные центры головного мозга начинают функционировать патологическим образом вследствие расстройства их трофики. Действительно, ограничение кровоснабжения, ишемизация головного мозга вызывают значительный подъем артериального давления.

В 1965 г. вышла монография К. Диккинсона, в которой были собраны факты, свидетельствующие о роли ишемизации го-

ловного мозга в патогенезе гипертонической болезни. Автором был проанализирован большой объем клинических наблюдений и экспериментальных данных, которые убедительно доказывали, что ишемизация центральных нервных структур, особенно в области продолговатого мозга и моста, приводит к мощному и длительному подъему кровяного давления. Увеличение сопротивления магистральных сосудов мозга также должно вести к возрастанию артериального давления вследствие дефицита кровоснабжения нервной ткани. В этом отношении интересны клинические наблюдения за женщинами некоторых племен, проживающих в Восточной Бирме, которые с рождения растягивают свою шею с помощью металлических колец. При увеличении длины шеи возрастает длина магистральных сосудов, питающих головной мозг; согласно формуле Пуазейля, растет сопротивление этих сосудов току крови, что, по мнению Диккинсона, должно приводить к возрастанию артериального давления для обеспечения нормального кровоснабжения нервной ткани. И действительно, у женщин с длинной шеей обнаружена тенденция к увеличению систолического и диастолического давления. Более значительное ограничение мозгового кровотока при врожденном стенозе крупных артерий мозга («болезнь Takayashy») приводит к более выраженным изменениям системной гемодинамики. В этом случае в 50% всех изученных больных выявлена гипертоническая болезнь.

Ишемизация головного мозга, согласно воззрениям Диккинсона, является инициальным моментом в генезе эссенциальной гипертензии. Он считает, что либо врожденная атерома магистральных, преимущественно вертебральных артерий мозга, либо их длительный спазм ведет к уменьшению общего мозгового кровотока. В ответ на дефицит кровоснабжения активируются процессы, направленные на нормализацию мозгового кровотока: активируется симпатическая нервная система по цереброишемическому механизму, что приводит к возрастанию артериального давления и компенсаторному увеличению притока крови к мозгу.

Казалось бы, теория Ланга и Мясникова получила свое дальнейшее развитие: длительный психо-эмоциональный стресс ведет к спазму магистральных сосудов, общий мозговой кровоток уменьшается, ухудшаются кровоснабжение, трофика нейронных ансамблей, регулирующих кровяное давление, формируется патологический очаг возбуждения в этих нейронных структурах и как следствие возрастает артериальное давление. Однако ни у больных гипертонической болезнью, ни у животных с разными формами артериальной гипертензии не было выявлено отличий суммарного мозгового кровотока от контрольных значений, что временно привело к забвению представлений Диккинсона о роли ишемического фактора в патогенезе артериальной гипертензии.

В последующие годы нейрогенная теория патогенеза артериальной гипертензии развивалась многими отечественными исследователями (Глезер, 1970; Марков, 1970; Шхвацабая, Киселева, 1974, 1981; Кушаковский, 1977, 1983; Алмазов и др., 1983; Цырлин, 1987). И не случайно в зарубежной литературе возник термин «russian point of view», характеризующий нейрогенную концепцию возникновения артериальной гипертензии. Сторонники этой концепции полагают, что первичная активация нервных механизмов симпатической нервной системы приводит к увеличению сопротивления сосудов и стабилизации артериальной гипертензии.

Увеличение активности симпатической нервной системы является одним из основных механизмов развития первичной гипертензии. Морфологическими и гистохимическими методами обнаружено увеличение плотности симпатических терминалей, содержащих норадреналин и нейропептид У, в сосудах спонтанно гипертензивных крыс. Имеются прямые электрофизиологические свидетельства увеличенной активности в чревном, почечном, шейном симпатическом нервах у SHR. Вероятно, повышенная возбудимость центральных структур в ранней стадии спонтанной гипертензии ведет к увеличению нисходящих симпатических влияний. Так, стандартное раздражение гипоталамуса вызывает увеличенный суммарный ответ в симпатических нервах спонтанно гипертензисных крыс по сравнению с их генетическими предшественниками — нормотензивными крысами линии Вистар — Киото. Увеличение симпатической активности приводит к возрастанию сопротивления кровеносного русла за счет сужения и закрытия части артериол. Было показано, что острая денервация сосудистой сети увеличивает число функционирующих артериол у нормотензивных крыс на 20—25%, а у спонтанно гипертензивных — на 60% (Bohlen, 1980). Наконец, известно, что неонатальная химическая или иммунологическая десимпатизация значительно замедляет развитие, а иногда и полностью предотвращает подъем артериального давления у SHR.

Поскольку при артериальной гипертензии претерпевают изменения практически все системы регуляции давления, существуют теории, отдающие прерогативу первичных нарушений гуморальным факторам. Одни авторы считают ведущим патогенетическим фактором увеличение активности прессорной ренин-ангиотензиновой системы (Li et al., 1987). Другие исследователи утверждают, что артериальная гипертензия возникает вследствие дисбаланса в деятельности прессорных и депрессорных гуморальных систем, регулирующих уровень кровяного давления (Родионов, 1974; Некрасова, 1980; Гомазков, 1989). По мнению этих авторов, первичным является снижение активности депрессорной кинин-калликреиновой системы, что в конечном итоге приводит к возрастанию и стабилизации артериального давления на патологически высоком уровне.

Все анализируемые выше теории рассматривают гипертоническую болезнь как болезнь регуляции, как следствие нарушения в системах, контролирующих уровень кровяного давления. Принципиально иную точку зрения на возникновение артериальной гипертензии предложил Гайтон (Guyton et al., 1974; Guyton, 1980, 1987). По его мнению, стойкое увеличение артериального давления — это компенсаторная реакция в ответ на уменьшение эффективности экскреторной функции почек.

Согласно Гайтону, все системы, контролирующие уровень артериального давления, можно разделить на две: кратковременного и длительного действия. К первым относятся: сердечно-сосудистые рефлексы, опосредуемые через центральную нервную систему, т. е. баро- и хеморефлексы; церебро-ишемическая реакция; система ренин — ангиотензин; стресс-релаксация сосудов в ответ на быстрое повышение давления. Эти системы очень быстро активируются при изменении давления крови, но способны контролировать его уровень только в течение нескольких минут и часов, а затем адаптируются к новому уровню артериального давления. Длительная регуляция артериального давления осуществляется только почечным функциональным механизмом. Этот механизм обеспечивает жизненно важный баланс между экскрецией Na^+ и воды и их потреблением. Поскольку задержка воды в организме в основном осуществляется пассивно, в результате задержки ионов натрия, способность почек экскретировать — наиболее важный фактор, регулирующий объемы внеклеточной жидкости и крови и в конечном итоге — уровень артериального давления. При нормальной деятельности почек в случае острого повышения давления крови благодаря гемодинамическому эффекту в несколько раз возрастает выведение Na^+ и воды, уменьшается объем циркулирующей крови, и артериальное давление нормализуется. Если же деятельность почек нарушена, то, по мнению Гайтона, возникает следующая цепь событий. Вследствие нарушения выделительной функции почек, т. е. при избыточной задержке ионов натрия и воды, объем циркулирующей крови увеличивается, возрастает венозный приток крови к сердцу, что ведет к увеличению сердечного выброса и возникновению немотивированной метаболическим запросом гиперперфузии тканей. В ответ на избыточную перфузию активируются авторегуляторные процессы, направленные на нормализацию кровотока путем сужения просвета сосудов. Длительное уменьшение просвета резистивных сосудов ведет к увеличению общего периферического сопротивления, подъему и стабилизации артериального давления на патологически высоком уровне. За счет стабильно увеличенного давления крови исходно нарушенная деятельность почки нормализуется, т. е. происходит ее «переключение» на другой режим работы, при котором нормальная фильтрация становится возможной только при увеличенном давлении крови. Таким образом, согласно Гайтону, за счет трансформации

«объемного» фактора поддержания высокого давления крови в «резистивный» формируется стойкая артериальная гипертензия, которая является компенсаторной реакцией в ответ на нарушение деятельности почек.

При анализе концепции Гайтона следует обратить внимание на то, что один из ее недостатков заключается в практически полном отрицании роли нейрогенного фактора в патогенезе артериальной гипертензии. Кроме того, увеличенный сердечный выброс, который, согласно Гайтону, составляет одно из ключевых звеньев развития заболевания, наблюдается, как уже отмечалось, только у 30% больных, страдающих гипертонической болезнью. В то же время, акцентируя внимание на роли почечного фактора, теория Гайтона значительно расширяет представление о механизмах формирования артериальной гипертензии. Становится понятным, почему избыточное потребление ионов натрия становится фактором риска возникновения гипертензии, почему только одно увеличение общего периферического сопротивления без нарушения механизмов регуляции объема циркулирующей крови не в состоянии привести к стойкой гипертензии.

Рассмотренные выше концепции отражают два различных взгляда на возникновение стойкого увеличения кровяного давления. Одни авторы рассматривают артериальную гипертензию как нарушение механизма регуляции, другие — как форму компенсации нарушенной функции почек. Однако несмотря на разногласия, и те и другие исследователи считают, что увеличение общего периферического сопротивления и его структурного компонента является неотъемлемым атрибутом стойкого гипертензивного состояния.

В отличие от многих исследователей, считавших увеличение структурного компонента сопротивления вторичным по отношению к подъему артериального давления, Б. Фолков обосновал теорию, согласно которой гипертрофия сосудистых стенок — это не только фактор стабилизации, но и ключевое звено патогенеза первичной артериальной гипертензии (Folkow, 1958, 1976, 1982). По его мнению, гипертоническая болезнь возникает в основном у «гиперреакторов» — так называют людей, имеющих генетическую предрасположенность к увеличенным прессорным реакциям. Обычные, повседневные, часто возникающие подъемы артериального давления при эмоциональном напряжении, физической нагрузке и других воздействиях вызывают у этой категории лиц более длительные подъемы артериального давления. За счет нескольких таких эпизодических увеличений давления крови происходит адаптивное утолщение стенок резистивных сосудов, причем гипертрофированная стенка частично оккупирует внутренний просвет сосуда. Подобные структурные изменения сосудов ведут к стойкому увеличению гидравлического сопротивления кровеносного русла во многих органах, в том числе и в почках, нормальное

функционирование которых становится возможным только при увеличенном давлении крови. Таким образом, увеличенная реактивность к прессорным влияниям постепенно приводит к структурной адаптации кровеносного русла; вследствие утолщения стенок уменьшается просвет резистивных сосудов, растет общее периферическое сопротивление, и следовательно, давление крови — развивается гипертоническая болезнь.

Представления Фолкова об утолщении стенок резистивных сосудов при гипертензии нашли прямые экспериментальные подтверждения в физиологических и морфологических исследованиях. Установлено, что утолщение стенок при гипертензии свойственно артериям и мелким артериальным сосудам с просветом 200—300 мкм различной органной принадлежности. Однако характер морфологических изменений, приводящих к увеличению толщины гладкомышечного слоя сосудов, еще не ясен. Одни авторы считают, что число гладкомышечных клеток не увеличивается, а происходит их гипертрофия (Owens et al., 1981). Другие исследователи считают ведущим процесс гиперплазии — увеличение числа гладкомышечных клеток (Mulvany et al., 1978, 1985). Сравнительно недавно сформировалось представление о том, что при наследственно детерминированной гипертензии гиперплазия медии свойственна преимущественно мелким артериям и артериолам, тогда как гипертрофия в основном присуща крупным артериальным сосудам (Lee et al., 1987). Длительная гипотензивная терапия молодых, спонтанно гипертензивных крыс предотвращала подъем артериального давления и развитие гипертрофии, но не влияла на гиперплазию гладкомышечных клеток. Есть основание полагать, что гиперплазия гладкомышечных клеток сосудов возникает только при первичной гипертензии, при других формах заболевания, например при вазоренальной гипертензии, утолщение медии происходит за счет гипертрофии клеток, а не увеличения их числа.

«Утолщение стенок артериальных сосудов — это следствие или причина гипертензии?» — так была озаглавлена одна из работ, представленных на VII симпозиуме Международного общества по изучению гипертензии в 1980 г. Через 10 лет интенсивных работ в этом направлении на такой вопрос может быть дан следующий ответ. Утолщение стенок является адаптивной реакцией в ответ на увеличенное внутрисосудистое давление, т. е. является следствием гипертензии, однако при первичной гипертензии этот процесс частично детерминирован генетически: у спонтанно гипертензивных крыс уже в предгипертензивную стадию, когда давление крови еще не увеличено, стенки сосудов утолщены. Однако это обстоятельство еще не дает оснований заключить, что изменение структуры сосудистых стенок способствует развитию первичной гипертензии. Возможно, оба процесса развиваются параллельно, а гены, ответственные за развитие высокого давления крови и вызы-

вающие утолщение стенок резистивных сосудов, являются сцепленными генами. Для проверки подобного предположения был разработан генетический анализ, в основе которого лежит обратное скрещивание спонтанно гипертензивных крыс (SHR) с нормотензивными крысами линии Вистар—Киото (WKY) и изучение гибридов второго поколения. Оказалось, что среди гибридов второго поколения от скрещивания SHR×WKY существует значительная вариабельность значений артериального давления, причем выявлена корреляция между толщиной стенок резистивных сосудов и величиной давления крови (Mulvany, 1986, 1988). Следовательно, рано возникающее при первичной гипертензии утолщение стенок резистивных сосудов является частью генетически детерминированной программы развития артериальной гипертензии.

Утолщение стенок и уменьшение вследствие этого внутреннего просвета касается не всех артериальных сосудов в равной мере. Не вызывает сомнения факт утолщения стенок и уменьшения внутреннего просвета у артериальных сосудов с внутренним диаметром свыше 100—150 мкм. В более мелких артериолах структурное утолщение их стенок либо вообще не происходит, либо оно имеет место, но не вызывает уменьшения внутреннего диаметра артериол.

На уровне микроциркуляции у гипертензивного организма установлен другой фактор увеличения структурного компонента сопротивления — разреживание артериолярной сети. Этот феномен был впервые обнаружен в 1974 г. в m. cremaster спонтанно гипертензивных крыс (Hutchins, Darnel, 1974). Позднее многие авторы обнаружили разреживание микроциркуляторного русла в других скелетных мышцах, в коже, в сердце, в брыжейке спонтанно гипертензивных крыс, в бульбарной конъюнктиве глаза у людей, страдающих гипертонической болезнью. На кафедре физиологии человека и животных МГУ впервые выявлено разреживание микроциркуляторного русла головного мозга у крыс с разными формами артериальной гипертензии (Родионов и др., 1988). Уменьшение капилляризации головного мозга позволяет по-новому взглянуть на гипотезу Диккинсона о роли цереброишемического фактора в патогенезе гипертензии.

Модельные расчеты и прямые полярографические измерения напряжения кислорода свидетельствуют о том, что несмотря на равенство общего мозгового кровотока в норме и у гипертензивного организма, разреживание капиллярной сети ведет к формированию локальных областей, «гнезд» гипоксии нервной ткани. Вероятно, именно эти локальные «гнезда», а не тотальный дефицит кровоснабжения мозга, как считал Диккинсон, способствуют активации симпато-адреналовой системы по церебро-ишемическому механизму. Таким образом, разреживание микрососудов мозга при гипертензии, с одной стороны, является адаптивной реакцией, предохраняющей мозг от гипер-

перфузии и отека в условиях увеличенного давления крови, но, с другой стороны, этот же процесс создает структурную основу для формирования цереброишемических реакций, ведущих к дальнейшему росту и стабилизации артериального давления на высоком уровне.

И. М. Родионовым с сотрудниками выдвинута следующая гипотеза формирования порочного круга с положительной обратной связью при гипертензии; уменьшение капилляризации головного мозга → формирование локальных «гнезд» гипоксии нервной ткани → активация симпатической нервной системы → → подъем артериального давления → авторегуляторная реакция сосудов мозга, направленная на предотвращение его гиперперфузии, отека → сужение и закрытие части сосудов → разреживание микроциркуляторного русла мозга. Разрыв этого «порочного круга» хотя бы в одном звене должен привести к нормализации структуры кровеносного русла и к предотвращению или уменьшению выраженности артериальной гипертензии. Действительно, как уже отмечалось ранее, разрушение симпатической нервной системы приводит одновременно к нормализации артериального давления и структуры кровеносного русла. Еще более эффективной, представляющей интерес с практической точки зрения, оказалась попытка разорвать гипотетический «порочный круг» в другом звене — на уровне формирования локальных «гнезд» гипоксии нервной ткани. Оказалось, что адаптация крыс к прерывистой барокамерной гипоксии при разрежении воздуха, соответствующем высоте 5000 м над уровнем моря, увеличивает капилляризацию мозга и препятствует развитию экспериментальной гипертензии.

Традиционные способы медикаментозной коррекции гипертензии с помощью симпатолитиков, кальциевых антагонистов, диуретиков обычно приводят к снижению артериального давления и, как следствие, частично нормализуется структура кровеносного русла. Гипоксическая тренировка организма, напротив, первоначально индуцирует увеличение капилляризации, изменение структуры кровеносного русла, что в конечном итоге приводит к длительному снижению артериального давления при гипертензии.

Все физиологические системы организма при гипертензии перестраиваются таким образом, что их нормальное функционирование осуществляется при увеличенном давлении крови. В этой связи иногда возникает вопрос: а надо ли вообще снижать артериальное давление при мягкой, не злокачественной форме гипертонической болезни? Отвечая на этот вопрос, следует помнить, что любое заболевание, в том числе и гипертоническая болезнь, существенно ограничивает адаптивные возможности организма. Если в состоянии физиологического покоя системы кровообращения, дыхания, выделения у гипертензивного организма функционируют почти нормально, то при нагрузке, интенсивной работе выявляется значительное ограни-

чение их функционального резерва. Поэтому гипотензивная терапия необходима даже при легкой форме гипертензии, поскольку последняя ограничивает адаптивные, резервные возможности организма и является фактором риска возникновения острых сосудистых нарушений.

Практически все концепции патогенеза гипертензии связывают развитие этого заболевания с нарушением в деятельности одной или нескольких систем, контролирующих уровень кровяного давления. Поскольку при артериальной гипертензии претерпевают изменения нейрогенные и многие гуморальные факторы регуляции давления крови, изменяется структура кровеносного русла, чувствительность и реактивность гладких мышц сосудов к нейрогуморальным влияниям, перестраивается деятельность почек, то число теорий, отдающих предпочтение тому или иному контуру регуляции артериального давления, весьма велико. Кризис подобного методологического подхода наглядно виден в мозаичной теории артериальной гипертензии (Page, 1967), согласно которой нарушение в любой из систем, контролирующих кровяное давление, может привести к развитию заболевания.

Принципиально иной методологический подход к проблеме заключен в представлениях Ю. В. Постнова и С. Н. Орлова (1987), рассматривающих первичную гипертензию как патологию клеточных мембран. Генетически детерминированное нарушение структурно-функциональной организации клеточных мембран объясняет широкий спектр изменений во многих физиологических системах гипертензивного организма. Нарушения мембранного транспорта одновалентных катионов при первичной гипертензии, вероятно, лежат в основе изменения выделительной функции почек. Мембранные нарушения, приводящие к увеличению свободного внутриклеточного Ca^{2+}, способствуют увеличению сократимости гладких мышц сосудов, что ведет к возрастанию общего периферического сопротивления. Наконец, мембранные дефекты, обнаруженные во фракции синаптосом головного мозга SHR, по-видимому, связаны с нейрогенным фактором первичной гипертензии.

Мембранные дефекты при первичной гипертензии не только детерминированы генетически, но и зависят от паттерна симпатической активности. Это обнаружено в экспериментах К. Хермсмейера (1988), который перекрестно пересаживал фрагменты каудальных артерий нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс в переднюю камеру глаза SHR и WKY. Гладкомышечные клетки SHR имели две характерные особенности: при снижении температуры, т. е. при отключении электрогенного насоса, их мембранный потенциал уменьшался; они обладали также большей чувствительностью к норадреналину по сравнению с аналогичными клетками нормотензивного организма. При пересадке фрагмента каудальной артерии нормотензивных крыс в переднюю камеру глаза SHR после прора-

стания в трансплантант симпатических нервов хозяина и реиннервации гладкомышечных клеток последние приобретали мембранные дефекты, свойственные гипертензивному организму. Обратная операция — пересадка фрагментов каудальных артерий SHR в переднюю камеру глаза WKY — приводила к тому, что после симпатической реиннервации мембранные нарушения гладкомышечных клеток трансплантанта исчезали. Следовательно, симпатическая нервная система способна изменять свойства мембран гладкомышечных клеток.

Хотя представление об артериальной гипертензии как самостоятельной болезни сформировалось в начале нашего столетия, накоплен обширный фактический материал о механизмах, участвующих в поддержании увеличенного давления крови, истоки этого заболевания не достаточно ясны. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что возникновение первичной гипертензии обусловлено сочетанием врожденных, генетически детерминированных дефектов с рядом вторичных нарушений регуляции кровообращения, развивающихся при подъеме артериального давления. Однако остаются неясными не только многогранные взаимодействия различных патологических изменений, но дискуссионна и роль тех механизмов, которым придается ведущее патогенетическое значение при развитии артериальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В. А., Цырлин В. А., Маслова Н. Л. и др. Регуляция артериального давления в норме и при патологии. Л., 1983.
2. Кушаковский М. С. Первичная артериальная гипертензия: болезнь регуляции или форма компенсации? // Кардиология. 1983. Т. 23. № 5. С. 102
3. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л., 1950.
4. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., 1965.
5. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987.
6. Родионов И. М., Александрова Т. Б., Соколова И. А. и др. Увеличение структурного компонента сопротивления кровеносного русла при гипертензии и его регуляторные последствия // Физиол. журн. СССР. 1988. Т. 74. № 11. С. 1580.
7. Родионов Ю. Я. К проблеме патогенеза эссенциальной гипертензии (о возможной первичной недостаточности гуморального депрессорного механизма) // Усп. физиол. наук. 1974. Т. 5. № 4. С. 146.
8. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., 1976.
9. Хермсмейр К. Изменение свойств мембраны гладкомышечных клеток сосудов при гипертензии // Физиология и патофизиология сердца. М., 1988. Т. 2. С. 488.
10. Dickinson C. J. Neurogenic Hypertension. Blackwell; Oxford. 1965.
11. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension // Physiol. Rev. 1982. V. 62, N 2. P. 374.
12. Guyton A. C. Arterial pressure and hypertension. Philadelphia. 1980.
13. Lee R. M. K. W. Structural alterations of blood vessels in hypertensive rats // Canadian J. Physiol., Pharmacol. 1987. V. 65, N 8. P. 1528.
14. Mulvany M. J. Resistance vessel structure and function in the etiology of hypertension studied in F_2 — generation hypertensive — normotensive rats // J. Hypertension. 1988. V. 6, N 8. P. 655.

Глава 6

КРОВОСНАБЖЕНИЕ МИОКАРДА И НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИИ

Одной из наиболее важных и острых проблем сердечно-сосудистой патологии является ишемическая болезнь сердца (ИБС). ИБС называют «эпидемией нашей эпохи». В экономически развитых странах ИБС обусловливает 50—60% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Ишемическая болезнь сердца — нарушение функций сердца в связи с недостаточностью его кровоснабжения (коронарной недостаточностью), точнее — несоответствие (отрицательный баланс) между доставкой энергии сердцу и потребностями в ней.

Клиническими симптомами ИБС являются боли в области сердца, аритмии, сердечная недостаточность и в наиболее тяжелых случаях — некроз участка сердечной мышцы, т. е. инфаркт миокарда.

Для того чтобы понять причины и механизмы развития коронарной недостаточности и ИБС необходимо рассмотреть некоторые особенности энергетического обмена в сердечной мышце, а также особенности структурно-функциональной организации коронарного кровообращения, способы его регуляции и адаптирования к меняющимся потребностям.

6.1. ЭНЕРГЕТИКА МИОКАРДА

В основных чертах энергетика сердца не имеет принципиальных отличий от общей схемы энергетического обмена в организме. В качестве субстратов могут использоваться жирные кислоты, углеводы и аминокислоты. Фрагменты, образующиеся при их расщеплении, поступают в цикл Кребса, в котором они расщепляются с образованием атомарного водорода и углекислоты. Таким образом, цикл Кребса является общим путем окисления белков, жиров и углеводов. Это исключительно аэробный процесс, который не может идти в анаэробных условиях. Водород и соответствующие пары электронов переносятся затем по дыхательной цепи к атомарному кислороду, в результате чего образуется вода и высвобождается энергия. Эта энергия трансформируется путем электрохимического синтеза макроэргических соединений, основными из которых являются аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) и креатинфосфат (КФ).

Далее по мере надобности осуществляется гидролиз АТФ, и освобождающаяся при этом энергия используется для обеспечения энергозависимых процессов в миокарде, прежде всего — работы ионных насосов и сокращения миофибрилл.

Это общий план энергетического обмена, характерный для всего организма. Однако энергетика миокарда отличается рядом существенных особенностей, которые надо иметь в виду, чтобы разобраться в патогенезе его поражений.

Сердце не имеет сколь-нибудь значительных запасов субстратов (белков, жиров и углеводов). При этом надежность энергетического снабжения в известной мере обеспечивается использованием широкого диапазона субстратов.

Гликолиз играет относительно небольшую роль в энергетике миокарда. На аэробном пути окисления углеводов энергии образуется в 18 раз больше по сравнению с анаэробным.

Особое место в энергетике миокарда занимает молочная кислота, которая наиболее быстрым и коротким путем (лишь через один промежуточный этап — образование пировиноградной кислоты) поступает в цикл Кребса. Во время физической работы в венозной крови резко возрастает уровень молочной кислоты, образующейся в скелетных мышцах в результате интенсивного гликолиза. В связи с этим доля молочной кислоты в энергетике миокарда при интенсивной физической нагрузке может возрастать до 65 и даже 90%.

Другой специфической особенностью миокардиального энергетического обмена является высокий уровень использования окисления свободных жирных кислот, особенно натощак и в состоянии покоя. На окисление жиров может расходоваться 60—70% потребляемого сердцем кислорода. При физической нагрузке относительный вклад свободных жирных кислот в энергетику миокарда заметно уменьшается, хотя абсолютное их потребление даже возрастает. Это происходит за счет резкого увеличения использования молочной кислоты.

При окислении одной молекулы жирной кислоты образуется до 44 молекул АТФ, в то время как при окислении одной молекулы глюкозы — лишь до 36 молекул АТФ. Однако на образование одного и того же количества АТФ при использовании жирных кислот требуется больше кислорода, чем при окислении глюкозы. Таким образом, при ограниченной доставке кислорода использование глюкозы более выгодно.

Значение жирных кислот заключается еще и в том, что при их расщеплении образуется ацетил-КоА, участвующий в цикле Кребса.

Внутриклеточные процессы, связанные с окислением жирных кислот, представляют собой сложную систему, куда входят: активация свободных жирных кислот до ацил-КоА, перенос внемитохондриального ацил-КоА в митохондрии с участием карнитина, последующее освобождение ацил-КоА во внутримитохондриальном пространстве с бета-окислением до ацетил-

КоА, который затем поступает в цикл Кребса для дальнейшего окисления.

АТФ, синтезируемый в митохондриях, транспортируется в цитоплазму с помощью специального фермента транлоказы. Как только молекула АТФ выводится из митохондрии в результате транслоказной реакции, она немедленно передает свой макроэргический фосфат креатину с образованием креатинфосфата (КФ) с помощью фермента креатинфосфокиназы (КФК). После этого КФ перемещается через цитоплазму к местам использования энергии, где другой изофермент КФК освобождает макроэргический фосфат, необходимый для непосредственного поддержания энергетических процессов. Таким образом, КФ выполняет роль «переносчика» энергии, что не исключает и другой его функции — использования в качестве энергетического резерва.

Итак, энергетический обмен миокарда имеет преимущественно аэробный характер: около 85% энергии, необходимой для функционирования сердца, обеспечивается с участием кислорода и лишь 15% за счет гликолиза. Даже максимальная активация гликолиза в условиях гипоксии миокарда не может обеспечить адекватный уровень энергообеспечения. Это определяет весьма высокий уровень потребления кислорода миокардом. В покое сердце потребляет 8—10 мл кислорода на 100 г ткани в минуту. Это примерно в 15 раз выше, чем средний уровень потребления кислорода другими органами.

Основная часть накапливаемой в макроэргических соединениях энергии расходуется на обеспечение сократительной функции миокарда — около 70%, на работу ионных насосов — 20% и на структурный синтез — 10%. В связи с этим расход энергии сердцем определяется в основном развиваемым миокардом напряжением и частотой сердечных сокращений. Во время интенсивной физической работы минутный объем сердца может возрастать в 6—8 раз, что требует соответствующего энергообеспечения и увеличения потребления кислорода до 70—80 мл/100 г ткани в минуту.

Запасы кислорода в миокарде очень незначительны. Миоглобин связывает около 0,5 мл кислорода на 100 г ткани, содержание свободного кислорода составляет примерно 0,07 мл. Экстракция кислорода из притекающей крови в миокарде очень эффективна. Если в среднем в организме используется из крови до 30% содержащегося в ней O_2, то миокардом экстрагируется до 70—75% кислорода крови даже в условиях относительного физиологического покоя. Миокард способен поглощать 10 мл кислорода из каждых 100 мл притекающей крови, в то время как мозг — лишь 5 мл, скелетные мышцы — 4 мл, а почки — 1 мл.

Таким образом, в большинстве органов и тканей имеется определенный кислородный резерв, который может быть использован за счет увеличения степени экстракции при возра-

стании функциональной активности и соответственно уровня метаболизма, а также в условиях ограниченного кровоснабжения. Термином «коэффициент безопасности» принято характеризовать ту степень уменьшения кровотока, которая может быть компенсирована увеличением степени экстракции и еще не приводит к нарушению снабжения тканей кислородом. В целом организме коэффициент безопасности по кислороду равен 3, т. е. снабжение тканей кислородом может возрастать в 3 раза за счет более полной диссоциации оксигемоглобина. Коэффициент безопасности для миокарда равен 1, т. е. увеличение снабжения сердца кислородом за счет более интенсивного его экстрагирования практически невозможно. В связи с этим даже небольшое ограничение коронарного кровотока приводит к нарушению кислородного обеспечения миокарда. По этой же причине любое увеличение функциональной нагрузки, связанное с увеличением потребностей в кислороде, требует соответствующего увеличения коронарного кровотока.

Таким образом, для поддержания нормальной сократительной функции сердца, а значит и для жизни всего организма, чрезвычайно важно сохранять адекватное соответствие уровня коронарного кровотока уровню потребностей миокарда в кислороде. При перебоях в снабжении сердечной мышцы кровью нарушается выработка энергии и немедленно ухудшается сократительная, а следовательно, и насосная функция сердца.

6.2. КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

6.2.1. Морфофункциональная организация коронарного русла

Кровоснабжение сердечной мышцы человека осуществляется разветвлениями двух крупных артериальных стволов — правой и левой коронарных артерий, устья которых расположены соответственно в правом и левом синусах аорты, в непосредственной близости от полулунных клапанов. Эти артерии ветвятся, распадаясь на артериолы и густую сеть капилляров. Венозные концы капилляров сливаются в венулы и вены, образуя два основных пути оттока — через коронарный синус и коронарные вены; при этом коронарная венозная кровь изливается в правое предсердие. Кроме того, существует целая система сосудов Вьессена—Тибезия, представляющих собой сеть каналов и щелей, анастомозирующих друг с другом и открывающихся во все камеры сердца. Роль этой системы до конца еще не ясна. Есть предположение, что они могут приобретать важное значение в условиях ограничения или прекращения кровотока в коронарных артериях.

Особенностью коронарного кровообращения является и сильно развитая система капилляров. Число капилляров на единицу

объема сердечной мышцы примерно в 2 раза больше, чем на тот же объем скелетной мышцы. Сами капилляры ветвистые и относительно длинные.

В течение долгого времени идет дискуссия о характере и степени выраженности межкоронарных анастомозов. Похоже, она завершается признанием того, что коронарные артерии являются функционально конечными, т. е. предположение о наличии развитой системы анастомозов в миокарде не подтверждается. Перевязка любой крупной коронарной артерии у всех видов экспериментальных животных ведет к ишемии соответствующей зоны миокарда и развитию инфаркта.

Анастомозы диаметром 100—200 мкм имеются лишь в области конечных разветвлений коронарных артерий, но кровоснабжение через них при внезапном закрытии просвета артерии оказывается недостаточным.

Умеренная ишемия значительно стимулирует развитие системы анастомозов и способствует увеличению их диаметра (до 300 и даже 600 мкм), что создает условия для эффективного коллатерального кровообращения. Описаны случаи, когда даже при полной закупорке левой или правой коронарных артерий инфаркт миокарда не развивался и сохранялось удовлетворительное функционирование сердца.

Коронарные артерии относятся к мышечно-эластическому типу. Они имеют внутреннюю оболочку (интиму), состоящую из эндотелия, соединительной прослойки и внутренней эластической мембраны. Наружная оболочка образована пучками коллагеновых волокон, в основном продольно ориентированных. Между ними располагается средняя оболочка, состоящая из циркулярно и спирально расположенных слоев гладкомышечных волокон. В наружной оболочке проходят нервные волокна, иннервирующие гладкомышечные элементы сосудистой стенки и сам миокард.

6.2.2. Регуляция коронарного кровотока

Характерной особенностью коронарного кровотока является то, что величина его значительно меняется в течение каждого сердечного цикла. Кровоток в коронарных сосудах происходит преимущественно в диастолу. Во время систолы сократившийся миокард сдавливает проходящие в его толще сосуды и кровоток в них резко ослабевает. Эти фазовые изменения кровотока особенно заметны в миокарде левого желудочка, в его субэндокардиальных слоях; во время сокращения кровообращение в глубоких слоях левого желудочка затруднено и кровь движется главным образом по поверхностным, эпикардиальным сосудам. Однако общее количество крови, получаемое эндокардиальными и эпикардиальными слоями за весь сердечный цикл, примерно одинаково. Это достигается за счет того, что диасто-

лическое сопротивление коронарных сосудов ниже в эндокарде, чем в эпикарде и соответственно через эндокард в диастолу протекает больший объем крови.

У человека в покое через коронарные сосуды за 1 мин протекает 200—250 мл крови, что составляет 4—6% общего минутного объема. Во время физической нагрузки коронарный кровоток резко возрастает и может достигать 3000—4000 мл/мин, т. е. увеличивается более чем в 10 раз.

В регуляции коронарного кровообращения участвует ряд факторов: механические, метаболические, гуморальные и нервные.

К механическим факторам прежде всего относится уровень АД, точнее разность между давлением в аорте и в коронарном синусе (эффективное перфузионное давление). Однако в здоровом сердце хорошо развиты механизмы авторегуляции, обеспечивающие постоянство коронарного кровотока в довольно широких пределах колебаний АД, что создает относительную независимость коронарного кровообращения от перфузионного давления. Так, в условиях сохранной авторегуляции изменение эффективного перфузионного давления в пределах от 150 до 50 мм рт. ст. вызывает изменение коронарного кровотока не более чем на 7%. Более того, в некоторых случаях при снижении АД коронарный кровоток не только не уменьшается, но даже возрастает (например, при умеренной кровопотере). Эти регуляторные механизмы основаны на способности гладких мышц коронарных сосудов развивать активное напряжение в ответ на растягивающее действие внутрисосудистого давления. Активная сосудистая реакция срабатывает лишь при давлениях, превышающих 50—60 мм рт. ст. При падении перфузионного давления ниже этой величины, несмотря на расширение коронарных сосудов, кровоток уменьшается и не соответствует метаболическим потребностям миокарда. Это так называемый критический уровень давления. Он зависит от уровня метаболических потребностей и от способности коронарных сосудов к авторегуляции.

В адаптивной регуляции коронарного кровотока, обеспечивающей его соответствие энергетическим потребностям миокарда, по-видимому, главная роль принадлежит местным метаболическим механизмам. Существует строгая положительная корреляция между уровнем метаболической активности миокарда и интенсивностью кровоснабжения сердца.

Потребность в кислороде — главный фактор, определяющий величину миокардиального кровотока. В норме любое изменение потребления O_2 немедленно ведет к адекватным изменениям коронарного кровообращения.

Однако величина PO_2, по-видимому, не является непосредственным регулятором тонуса коронарных сосудов. В коронарных сосудах нет рецепторов, чувствительных к кислороду. По-видимому, сопряжение кровотока и потребления кислорода ба-

зируется не на прямых, а на опосредованных связях, которые реализуются через образование вазоактивных метаболитов.

Среди метаболитов, принимающих участие в расширении коронарных сосудов, главная роль, по-видимому, принадлежит аденозину. При гипоксии, когда создается дефицит кислорода, в тканях миокарда происходит распад клеточных адениннуклеотидов, в результате чего и образуется аденозин, который легко выходит в межклеточное пространство, достигает прекапиллярных сфинктров и вызывает их расслабление. В течение первых 5 с ишемии уровень аденозина повышается в миокарде в 2—3 раза, а через 8 с — в 8 раз. В ходе развития реактивной гиперимии уровень аденозина четко коррелирует с уровнем коронарного кровотока. Содержание аденозина возрастает и при увеличении нагрузки на сердце и также коррелирует с коронарным кровотоком. Механизм действия аденозина, возможно, связан с тем, что он закрывает медленные кальциевые каналы и ограничивает поступление кальция к сократительному аппарату, что соответственно способствует расслаблению гладких мышц сосудов.

В регуляции коронарного кровотока, вероятно, могут принимать участие и другие продукты метаболизма. Так, расширение коронарных сосудов может происходить под влиянием CO_2 и H^+.

В условиях ишемии, когда активируется гликолиз и в миокарде образуются определенные количества молочной кислоты, которая еще не вовлечена в аэробные превращения, она может оказывать влияния на коронарный кровоток за счет сосудорасширяющего действия H^+.

В регуляции коронарного кровотока может принимать участие и K^+, оказывающий мощное вазодиляторное действие за счет активации электрогенного Na-K-насоса гладкомышечных волокон.

В последнее время возрос интерес к роли простагландинов. Однако многие вопросы, связанные с возможным участием простагландинов в регуляции коронарного кровотока и его сопряжении с уровнем метаболической активности, остаются до сих пор невыясненными. Некоторые представители этого класса веществ (простагландины группы Е и $F_{2\alpha}$ и особенно тромбоксан А и простациклин) обладают выраженной вазомоторной активностью. Простациклин оказывает мощное вазодиляторное действие, превосходящее эффект аденозина, причем в концентрациях, характерных для его эндогенного высвобождения.

Коронарные сосуды имеют симпатическую и парасимпатическую иннервацию. По ряду данных, плотность иннервации коронаров больше, чем в других сосудистых областях. В стенке коронарных сосудов много афферентных нервных окончаний, относящихся к баро- и механорецепторам; возможно, присутствуют и нервные окончания, выполняющие роль хеморецеп-

торов. Эти морфологические структуры служат основой для рефлекторной регуляции коронарного кровотока. Помимо центральных коронарных рефлексов возможны местные рефлекторные реакции, осуществляющиеся по механизму периферического вегетативного рефлекса, замыкающегося на уровне интрамурального ганглиозного аппарата сердца и сохраняющегося после обособления сердца от ЦНС.

Многолетняя дискуссия относительно характера парасимпатических влияний на коронары завершилась формированием представления о вазодиляторной природе холинергических парасимпатических воздействий.

При рассмотрении характера влияний симпатической нервной системы на коронары выявляется весьма сложная картина. Непосредственные влияния симпатических нервов на коронарные сосуды выражаются в вазоконстрикции, опосредованной активацией альфа-адренорецепторов. Однако некоторые авторы предполагают, что в стенке коронаров могут быть и бета-рецепторы, активация которых может обусловливать нейрогенную симпатическую вазодилятацию.

Эффективность адренергических констрикторных влияний на коронары относительно невелика, значительно меньше, чем на другие периферические сосуды. Более того, при активации симпатических нервов в сердце обычно наблюдается не уменьшение, а увеличение коронарного кровотока. Это, по-видимому, связано с тем, что при активации симпатических путей сердца констрикторному эффекту противодействуют мощные механизмы местной метаболической регуляции, связанные с повышением функциональной активности сердца при симпатических воздействиях. При этом изменения коронарного кровотока являются результатом конкурентных взаимоотношений нейрогенных констрикторных и метаболических диляторных влияний. Так как мощность последних обычно значительно больше, это приводит к увеличению коронарного кровотока.

Тем не менее симпатические влияния создают в сердце неблагоприятные условия для его функционирования, так как препятствуют осуществлению метаболических регуляторных механизмов и снижают их эффективность. Еще одним важным неблагоприятным последствием симпатической активации является неадекватное перераспределение крови. Интрамуральные коронарные сосуды имеют более плотную симпатическую иннервацию, чем эпикардиальные; соответственно их сужение при симпатических влияниях более выражено, и основной поток крови направляется в эпикардиальные слои, создавая условия для субэндокардиальной ишемии. Этому же способствует более интенсивное систолическое сдавливание коронарных сосудов, связанное с положительным инотропным действием симпатических нервов.

Важная роль в регуляции деятельности сердца и уровня коронарного кровообращения принадлежит регуляторным пеп-

тидам. Некоторые из них оказались весьма мощными агентами, способными резко изменять тонус и просвет коронарных сосудов и соответственно кровоснабжение сердечной мышцы. Повышают тонус и сужают коронарные сосуды такие пептиды, как эндотелин и нейропептид У. Последний локализован в тех же нервных окончаниях, что и норадреналин, и, взаимодействуя с ним, значительно усиливает и продлевает его эффекты. Превышение физиологических концентраций эндотелина (введение его в микрограммовых дозах) само по себе способно вызвать синдром ИБС и инфаркт у экспериментальных животных.

Дилятацию коронарных сосудов вызывают такие пептидные регуляторы, как вазоактивный интестинальный пептид, ко-кальцигенин (CGRP), некоторые атриопептиды и др. Заметим, что атриопептиды вырабатываются в кардиомиоцитах предсердий и, помимо влияния на просвет коронаров, являются мощными регуляторами водно-солевого баланса организма, индуцируя диурез (особенно Na-урез). В этом случае сердце выступает как автономный эндокринный орган.

Гормональные влияния на коронарные сосуды изучены недостаточно. Известны преимущественно опосредованные влияния гормонов на кровоток в сердце за счет изменений параметров системного кровообращения и уровня метаболизма.

6.3. НАРУШЕНИЕ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

6.3.1. Коронарная недостаточность

Под этим понятием объединяются все случаи несоответствия уровня коронарного кровотока метаболическим потребностям миокарда. Такие ситуации могут создаваться в покое на фоне неизменной метаболической активности при ограничении кровотока в связи с сужением коронарных сосудов или тромбозе. С другой стороны, коронарная недостаточность возникает тогда, когда возрастает функциональная активность сердца, а следовательно, и его энергетические запросы, но механизмы регуляции не могут обеспечить адекватное увеличение степени коронарного кровообращения.

В большинстве случаев в основе развития коронарной недостаточности лежит сужение (стенозирование) коронарных сосудов. Основной причиной такого стенозирования является прогрессирующий атеросклероз (см. гл. 3) и развивающийся на его фоне тромбоз сосудов. С развитием стенозирующего атеросклероза возникают участки повышенного сопротивления в крупных коронарных артериях, что ведет к неравномерному распределению кровотока и изменению состояния резистивных сосудов дистальнее стеноза.

В здоровом сердце в состоянии покоя резистивные коронарные сосуды обладают довольно высоким базальным тонусом, что создает значительный расширительный резерв, позволяю-

щий существенно усиливать кровоток, обеспечивая его соответствие уровню энергетических потребностей миокарда при их возрастании в связи с увеличением частоты сердечных сокращений и развиваемого напряжения.

Формирование стеноза сопровождается ограничением кровотока в бассейне соответствующей коронарной артерии. Однако срабатывание авторегуляторных механизмов приводит к расширению сосудов и уменьшению сопротивления сосудистого русла дистальнее стеноза, что способствует увеличению кровотока в этой области. Благодаря этому, несмотря на наличие стеноза, кровоток длительное время остается адекватным потребностям миокарда в покое.

Нарушения кровоснабжения миокарда возникают при достижении так называемого критического стеноза, т. е. степени стеноза, при которой даже в состоянии покоя кровоток становится неадекватным потребностям миокарда и возникает коронарная недостаточность, сопровождающаяся клиническими признаками стенокардии. При достижении критического уровня стеноза резистивные сосуды дистальнее стенозированного участка максимально расширены и их расширительный резерв практически полностью исчерпан.

Величина критического стеноза для разных ветвей коронарных артерий неодинакова. Стенокардия в бассейне правой коронарной артерии возникает в среднем при меньшей степени ее сужения, чем в левой. По-видимому, это связано с различной степенью ветвления и протяженностью сосудистого русла, обслуживаемого этими артериями. В большинстве случаев ишемия миокарда проявляется клинически лишь при весьма сильном стенозировании — до 75—90% исходного диаметра.

Однако, как уже говорилось, при развитии даже умеренного стеноза поддержание адекватного уровня кровоснабжения обеспечивается за счет компенсаторного расширения коронарных сосудов, что ведет к соответствующему уменьшению коронарного расширительного резерва. Это в свою очередь приводит к ограничению диапазона приспособительных реакций коронарного русла и снижению возможностей поддержания адекватного коронарного кровотока при возрастании потребностей миокарда в энергообеспечении. На этом фоне может развиваться так называемая стенокардия напряжения, при которой клинические симптомы ишемии миокарда выявляются в условиях повышенной физической нагрузки или усиленного выброса катехоламинов, что приводит к увеличению частоты сердцебиений и развиваемого миокардом напряжения и сопровождается соответствующим возрастанием энергетических запросов.

Гипотеза о нейрогенном спазме коронарных сосудов как первопричине ишемии миокарда обсуждается более 100 лет, но полной ясности в этом вопросе нет до сих пор.

Предположение о сосудосуживающем коронарном действии парасимпатической иннервации не подтвердилось.

Теоретически возможно сужение коронарных сосудов за счет альфа-адренергических механизмов. Однако в экспериментальных условиях практически не удается воспроизвести нейрогенный коронарный спазм, сопровождающийся характерными признаками ишемии миокарда. Как говорилось, в здоровом сердце сосудосуживающим адренергическим влияниям противодействуют мощные метаболические дилятoрные эффекты.

В клинической практике коронарный спазм обычно предполагается в тех случаях, когда приступ стенокардии возникает без видимых изменений потребностей сердца в кислороде. В конце 50-х гг. Принцметал с соавторами описали особый синдром стенокардии покоя, который, по их мнению, связан со спазмом коронарных артерий, — так называемую стенокардию Принцметала. Однако до сих пор роль нейрогенного спазма коронарных артерий в развитии ишемии и острого инфаркта миокарда остается весьма спорной. Согласно большинству авторов, нейрогенный спазм коронарных артерий не может рассматриваться как первичная патогенетическая основа ишемической болезни сердца.

Однако в ряде случаев коронарный спазм удается непосредственно наблюдать с помощью контрастной коронарографии. Кроме того, результаты многочисленных патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что инфаркт миокарда иногда развивается без окклюзирующего тромбоза коронаров и облитерирующего атеросклероза. Это дает ряду авторов основания настаивать на возможной существенной роли вазомоторного механизма в развитии острой коронарной недостаточности.

Спазм обычно развивается на фоне той или иной степени атеросклеротического поражения артерий и имеет не генерализованный характер, а локализуется именно в участке поражения. Предполагается, что пораженный участок сосуда приобретает повышенную чувствительность к констрикторным симпато-адреналовым влияниям. По-видимому, необходимым условием развития нейрогенного коронарного спазма являются предшествующие структурные изменения сосудистой стенки, в частности гипертрофия гладкомышечных элементов и увеличение отношения толщины стенки к просвету сосуда. Чем выше это отношение, тем в большей степени меняется гидравлическая проводимость сосуда при одной и той же степени сокращения гладких мышц. Так, в нормальной артерии уменьшение ее внешнего диаметра на 25% приводит к уменьшению просвета лишь на 40%, в то время как в сосуде с 50%-м стенозированием даже 9%-е уменьшение внешнего диаметра ведет к полной окклюзии. Следовательно, на фоне стеноза нормальные нейрогенные влияния могут вызывать резкие функциональные нарушения проводимости коронарных сосудов.

Вызванное атеросклерозом разрушение сосудистого эндотелия также способствует усилению констрикторных реакций и

даже извращает некоторые диляторные эффекты; так, ацетилхолин и гистамин, вызывающие в норме расширение коронаров, после разрушения эндотелия оказывают констрикторное действие.

В дополнение к этому изменения метаболизма атеросклеротически пораженной ткани приводят к появлению в этом участке сосуда некоторых гуморальных агентов, оказывающих спастическое действие. Так, атеросклероз сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов и возрастанием метаболизма фосфолипидов, что приводит к усиленному высвобождению из тромбоцитов тромбоксана А и серотонина, повышающих тонус гладких мышц.

Имеются также данные о существовании вторичных спастических реакций, которые развиваются в уже ишемизированном миокарде и усугубляют течение процесса. В этих реакциях, по-видимому, могут принимать участие как нейрогенные, так и метаболические факторы. Так, возрастание тонуса гладких мышц сосудов может быть обусловлено накоплением в интерстициальном пространстве ионов K^+, выделяемых ишемизированными миокардиальными клетками, а также локальным выделением норадреналина из симпатических окончаний в зоне ишемии. Нельзя исключить и возможность ишемической контрактуры сосудистых сегментов, связанной с увеличением при гипоксии проницаемости мембраны для Ca^{++}. Дополнительным фактором, снижающим пропускную способность коронаров, по-видимому, может служить развивающийся в зоне ишемии отек миокарда.

Существенная роль в развитии коронарной недостаточности, вероятно, принадлежит и изменениям реологических свойств крови — повышению ее вязкости, что нередко отмечается уже на ранних этапах ишемической болезни. Увеличение вязкости крови приводит к повышенному сопротивлению коронарному кровотоку и требует использования расширительного резерва даже в отсутствии заметного стенозирования артериальных сосудов.

Нарушения реологических свойств крови, по-видимому, связаны с активацией тромбоцитов при их адгезии на поврежденных участках сосудистого эндотелия. При прогрессирующем нарастании слоя тромбоцитов, кроме того, замедляется кровоток и уменьшается кровенаполнение микрососудов.

В формировании адгезии и агрегации тромбоцитов основную роль играют простагландины. Основной субстрат для синтеза простагландинов в тромбоцитах — арахидоновая кислота и другие полиненасыщенные жирные кислоты, которые образуются из мембранных фосфолипидов в результате активации фосфолипазы А. Имеющаяся в тромбоцитах система ферментов циклооксигеназ превращает арахидоновую кислоту в эндоперикиси простагландинов, которые в свою очередь под влиянием фермента тромбоксансинтетазы превращаются в

тромбоксан A_2, обладающий мощным проагрегирующим действием на тромбоциты. Эндоперекиси и тромбоксан A_2 вызывают сокращение гладких мышц сосудов, приводя к их сужению.

Противоположное, антиагрегирующее действие на тромбоциты и расслабляющее влияние на гладкомышечные элементы сосудов оказывает простациклин, синтезируемый клетками эндотелия. В результате характер сосудистых реакций и адгезивные свойства тромбоцитов определяются этими противоположными по направленности влияниями. При разрушении эндотелия и угнетении синтеза простациклина начинают превалировать проагрегирующие и спастические воздействия, что может приводить к вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов, способствующим развитию коронарной недостаточности.

За последнее время обнаружен еще один класс простагландиноподобных веществ — лейкотриены, оказывающие сильный коронароконстрикторный эффект и повреждающее действие на миокард. Эти вещества образуются в лейкоцитах при участии фермента липоксигеназы; основным субстратом для их синтеза также являются арахидоновая кислота и другие полиненасыщенные жирнокислотные остатки мембранных фосфолипидов. На определенной стадии развития ишемии внедрение лейкоцитов в поврежденный миокард обусловливает появление этих дополнительных повреждающих факторов.

Таким образом, в патогенезе ишемической болезни сердца участвуют три взаимосвязанных и взаимообусловливающих процесса: атеросклеротический стеноз коронарных артерий, коронароспазм и изменения реологических свойств крови. Преобладание того или иного фактора определяет особенности клинического характера заболевания.

6.3.2. Нарушения метаболизма миокарда при ишемии и связанные с ними изменения сократительной функции

Возникающая при ишемии гипоксия миокарда является по существу циркуляторной (связанной с недостаточностью кровоснабжения), но развивающиеся при этом нарушения метаболизма могут приводить к развитию вторичной гистотоксической гипоксии.

Одним из наиболее характерных следствий ишемии и гипоксии миокарда является быстрое снижение уровня АТФ, сопровождающееся накоплением продуктов его распада — АДФ и АМФ. Снижение уровня АТФ более чем на 80% является критическим, при этом начинается деструкция клеточных мембран кардиомиоцитов, приводящая к необратимым нарушениям функций.

Наибольшая скорость распада АТФ наблюдается в первые минуты ишемии, затем он продолжается более медленно и критический уровень достигается через 40—60 мин после полной окклюзии коронарной артерии. Способность сердца выжить и

восстановить свою функцию после периода неадекватного кровоснабжения зависит от сохранения достаточного уровня богатых энергией фосфатов, необходимого для поддержания жизнедеятельности клетки и структуры мембраны.

Разрушение внутриклеточных нуклеотидов при ишемии сопровождается образованием пуриновых нуклеозидов и оснований, включая аденозин, инозин, инозинмонофосфат, гипоксантин и ксантин, которые вначале накапливаются в миокарде, а затем быстро диффундируют в кровь и выделяются почками.

При умеренном ограничении кровотока усиливается образование аденозина за счет активации 5′-нуклеотидазы, дефосфорилирующей АМФ с образованием аденозина, а также происходит торможение фермента, отвечающего за распад аденозина — аденозиндезаминазы. Наиболее интенсивное образование аденозина на фоне ингибирования его разрушения наблюдается при ограничении коронарного кровотока примерно на 50%.

На фоне имеющегося в сердце значительного расширительного коронарного резерва усиленное образование аденозина оказывает благоприятное действие, приводя к расширению коронарных сосудов, увеличению кровотока и устранению возникшего дисбаланса. Однако такая компенсация возможна только при относительно умеренной ишемии и при наличии достаточно большого расширительного резерва.

При более выраженной и длительной ишемии начинают активироваться процессы распада аденозина с образованием гипоксантина и ксантина. Появление этих продуктов в периферической крови может служить показателем выраженности ишемии миокарда.

При нарушении коронарного кровотока значительно изменяются регуляторные механизмы, связанные с образованием цАМФ. В начальной стадии ишемии наблюдаются активация аденилатциклазы (по-видимому, за счет выброса эндогенных катехоламинов) и усиленное образование цАМФ. При более глубокой ишемии происходит убыль цАМФ, что, возможно, связано с угнетением аденилатциклазы за счет сдвига кислотности среды. При этом нарушаются механизмы адренергической регуляции сердца, что ограничивает его приспособительные возможности.

Таким образом, изменения обмена адениннуклеотидов при нарушениях коронарного кровотока зависят от его степени и длительности.

Заслуживает внимания неодинаковая степень угнетения активности различных окислительных ферментов миокарда при ишемии. Наиболее устойчивой, по-видимому, является система окисления янтарной кислоты, обладающая большой скоростью и высокой эффективностью синтеза АТФ, что делает ее одной из наиболее важных систем в энергообеспечении миокарда. Ее относительная сохранность при ишемии имеет очень

важное значение для поддержания жизнеспособности тканей в экстремальных условиях.

Наряду с угнетением аэробного пути образования АТФ при ишемии наблюдается усиленный выход АТФ из цитоплазмы в связи с деструктивными изменениями клеточной мембраны, а также повреждается система транспорта АТФ внутри митохондрий; все это усугубляет нарушения обмена АТФ в ишемизированном миокарде.

Дополнительной возможностью восполнения энергетических потребностей в условиях ишемии является активация анаэробного гликолиза. При этом интенсивно расщепляется гликоген, и при умеренной степени ишемии за счет интенсификации гликолиза в миокарде некоторое время может поддерживаться близкое к норме содержание АТФ. Однако при длительной и глубокой ишемии наступает угнетение гликолиза, чему способствует накопление некоторых метаболитов и, в частности лактата, который в норме активно потребляется миокардом, а при ишемии начинает им выделяться. Последний оказывает на миокард и ряд серьезных отрицательных воздействий. Так, с накоплением лактата связано развитие значительной степени ацидоза при ишемии.

Ацидоз в свою очередь ведет к потере клетками K^+, что сопровождается снижением калиевого концентрационного градиента и уменьшением мембранного потенциала. В результате уменьшается амплитуда и длительность фазы плато потенциала действия, что приводит к уменьшению электрогенного входа Ca^{++} по медленным кальциевым каналам. Такого рода электрофизиологические сдвиги и связанное с ними уменьшение поступления Ca^{++} внутрь клетки наблюдается уже в первые минуты ишемии и обусловливают значительное падение сократимости.

Кроме того, закисление среды приводит к ингибированию АТФ-азных свойств актомиозина, вытеснению Ca^{++} из связей с тропонином и диссоциации актомиозина с вымыванием в кровь легких цепей миозина. Изменение АТФ-азных свойств актомиозина — одна из основных причин уменьшения сократимости миокарда при ишемии.

При ишемии не только истощаются запасы макроэргических соединений, но и нарушается система транспорта этих соединений через митохондриальную мембрану и цитоплазму. Функцию транспортера макроэргов в миокарде выполняет креатинфосфат (КФ). При ишемии содержание КФ изменяется раньше и в большей степени, чем АТФ. При коронарной недостаточности происходит угнетение активности креатинфосфокиназы в миокарде и существенно изменяется ее изоферментный состав, а также происходит выход этого фермента в кровь в результате повышенной проницаемости поврежденных клеточных мембран. Вследствие этого нарушается захват сердцем креатина из крови и его фосфорилирование. Выход креатинфосфо-

киназы из миокарда является особенно существенным показателем гибели ткани и по активности этого фермента в крови можно оценивать расширение зоны некроза. Нарушения системы транспорта существенно ухудшают энергообеспечение миокарда при ишемии.

Важное значение имеет нарушение транспорта ионов кальция при ишемии. Нарушение входа кальция в клетку в раннюю фазу ишемии вызвано в значительной мере потерей пула АТФ, расположенного у мембраны и принимающего непосредственное участие в процессе его связывания и транспорта. Существенное значение в подавлении транспорта Ca^{++} имеет также снижение цАМФ-зависимого фосфорилирования белка мембраны, образующего потенциалозависимые кальциевые каналы, плотность которых при этом уменьшается.

Более глубокая ишемия может приводить к обратному явлению — повышению содержания Ca^{++} в области сократительного аппарата и развитию контрактуры. По-видимому, это связано с повреждением мембран саркоплазматического ретикулума и нарушением процессов обратного захвата и аккумулирования кальция во время диастолы. Наряду с этим вследствие повреждения клеточных мембран и увеличения их проницаемости происходит пассивный ток кальция внутрь клетки по градиенту концентрации; выходу кальция препятствует накопление внутри клетки Na^{+} и нарушение Na^{+}-Ca^{++}-обменного механизма.

Нарастание уровня Ca^{++} в цитозоле при этой степени ишемии сопровождается активацией ферментов, вызывающих повреждение липидной структуры мембраны, ведет к дальнейшему повышению ее проницаемости, выходу ферментов из клетки и еще большему дефициту энергии, т. е. развивается последовательность событий, ведущих к некрозу и гибели клеток. Восстановление функций на этой стадии уже невозможно.

В нормальном сердце в регуляции липидного состава клеточных мембран и, как следствие, активности мембраносвязанных ферментов участвуют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интенсивность ПОЛ определяется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс.

Одним из весьма важных факторов, обусловливающих повреждение кардиомиоцитов в условиях ишемии, является чрезмерная активация ПОЛ. Ведущими агентами, оказывающими такое действие в ишемизированном миокарде, являются Ca^{++}, адреналин, восстановленные формы коферментов, продукты гидролиза АТФ. Кроме того, при ишемии угнетается активность антиоксидантных ферментных систем. Парциальное давление O_2 в зоне ишемии хотя и значительно снижено, но не до нулевого уровня, а в ходе ишемии имеется отчетливая тенденция к его повышению за счет накопления продуктов, разобща-

ющих окисление и фосфорилирование. В участках сердца, отдаленных от зоны ишемии, оно даже повышено.

Заметная интенсификация ПОЛ наблюдается уже на начальных этапах ишемии (к 10-й минуте), затем этот процесс приобретает лавинообразный характер, захватывая не только зону ишемии, но и отдаленные от нее участки миокарда.

Увеличение ПОЛ приводит к модификации состава и структуры липопротеидных комплексов клеточных мембран, а также активности связанных с мембраной ферментных систем. Повышается мембранная проницаемость, участвующая в неадекватном перераспределении ионов (потеря клетками K^+, накопление Na^+ и Ca^{++}), перемещающихся по концентрационному градиенту, чему способствует угнетение активности энергозависимых ионных насосов. Кроме того, идет прогрессирующая потеря клетками ферментов и макроэргических соединений. Поступление в клетки ионов с высокой гидрофильностью (Na^+, Ca^{++}), а также накопление в них некоторых метаболитов (лактата, пирувата, продуктов распада АТФ, КФ и др.) приводит к повышению внутриклеточной осмолярности, что в свою очередь обусловливает приток жидкости и разбухание кардиомиоцитов и клеточных органелл, в частности митохондрий.

Нарушение ионного баланса лежит в развитии различных типов аритмий, нарушения проведения возбуждения, депрессии сократительной функции миокарда, способствует усугублению энергодефицита и развитию сердечной недостаточности.

6.3.3. Основные принципы фармакотерапии при ИБС

В соответствии с причинами и характером повреждений миокардиальных структур при ИБС формируются и основные направления терапевтических воздействий при этом заболевании. Основной целью является устранение дисбаланса между потребностями в энергии и энергообеспечением миокарда.

Для улучшения условий доставки кислорода и субстратов метаболизма используются лекарственные препараты, способствующие усилению коронарного кровотока, — антиагреганты, тромболитики, коронародиляторы. Реперфузия, т. е. восстановление коронарного кровотока после ишемии, представляется наиболее целесообразным и эффективным путем восстановления функций миокарда. После кратковременной ишемии (до 15—20 мин) восстановление проходимости коронарной артерии и реперфузия миокарда действительно оказывают на сердце благоприятное действие: быстро восстанавливаются сократительная функция и содержание макроэргических фосфатов в миокарде, нормализуются биоэлектрические процессы.

Однако более продолжительная ишемия ведет к необратимым повреждениям миокарда и реперфузия не только не приводит к полному восстановлению функций, но даже может ухудшить положение, включив дополнительные повреждающие

факторы. Извращается и реакция самих коронарных сосудов: реактивная гиперемия не развивается и даже имеет место прогрессивно нарастающее сужение сосудов, что может вести к развитию инфаркта миокарда.

Одним из важных повреждающих факторов реперфузии является нарастающий ионный дисбаланс. Массивный приток Ca^{++} с поступающей кровью, который легко входит через поврежденные мембраны внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, вызывает нарушение их функций и способствует развитию контрактуры. В ходе реперфузии усиливается потеря клетками K^{+} и его вымывание протекающей кровью. Потеря калия является одной из ведущих причин так называемых реперфузионных аритмий, в том числе экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии и фибрилляций. Развитию аритмий способствует также доставка с кровью натрия и его поступление в клетки.

Второй повреждающий фактор реперфузии связан с прогрессирующим нарастанием интенсивности ПОЛ за счет притока кислорода с артериальной кровью в ранее ишемизированную зону миокарда, где подавлена активность ферментов антиоксидантной защиты. Активации ПОЛ способствует также поступление в клетки Ca^{++}. Интенсификация ПОЛ усугубляет повреждение клеточных мембран, усиливает ионный дисбаланс и вызывает массированную потерю клетками ферментов, которые быстро вымываются восстановившимся кровотоком.

В связи с поступлением в клетки гидрофильных ионов и увеличением внутриклеточной осмолярности в ходе реперфузии возрастает приток жидкости в клетки, что ведет к их разбуханию, растягиванию и разрывам мембран сарколеммы и клеточных органелл, т. е. к необратимым повреждениям, обусловливающим гибель клеточных структур.

Таким образом, использование средств, способствующих восстановлению коронарного кровотока, требует осторожности и должно сочетаться со специальными мерами фармакологической защиты миокарда от повреждающих факторов реперфузии.

В ходе лекарственной терапии используются также препараты, улучшающие процесс транспорта кислорода и субстратов в кардиомиоциты (ингаляция O_2, глюкозоинсулинокалиевая смесь, гиалуронидаза и др.) и стимулирующие синтез АТФ за счет увеличения степени сопряжения окислительного фосфорилирования (антиоксиданты, в частности гутимин).

Эффективность медикаментозной терапии коронарной недостаточности значительно повышается, если стимуляция процессов энергообеспечения сочетается с применением препаратов, уменьшающих работу сердца, и, следовательно, расход АТФ. В качестве таких средств используются бета-адреноблокаторы и антагонисты Ca^{++}; существенный эффект достигается при применении средств, снижающих АД и уменьшающих венозный возврат к сердцу, т. е. уменьшающих величину пост-

и преднагрузки на сердце (нитроглицерин и другие периферические вазодилятаторы и диуретики).

Особое значение в патогенезе сердечной недостаточности при ИБС имеет повреждение мембран и ферментов клеток миокарда. В связи с этим медикаментозная защита мембран и ферментов кардиомиоцитов должна быть одним из главных компонентов комплексной терапии.

Одним из основных механизмов повреждения мембран и ферментов при ишемии является усиление перекисного окисления липидов и связанная с ним активация мембранных фосфолипаз и гидролаз лизосом. Поэтому подавление интенсивности ПОЛ за счет активации антиоксидантной защиты кардиомиоцитов имеет существенное значение. Этого можно добиться путем снижения напряжения кислорода в тканях за счет стимуляции его усвоения митохондриями и степени сопряжения окислительного фосфорилирования с помощью гипоксантов, каротинсодержащих препаратов, рибофлавина и др.

Снизить отрицательное влияние ПОЛ можно также путем инактивации свободных радикалов с помощью препаратов, обладающих «антирадикальной» активностью. К их числу относятся супероксиддисмутаза, каталаза, соединения селена, токоферол и др.

Концентрацию токсических гидроперекисей липидов можно уменьшить с помощью «антиперекисных» соединений (глутатионпероксидаза, каталаза, ионол и др.).

Существенный защитный эффект оказывают препараты, снижающие активность фосфолипаз. Учитывая, что они активируются повышенным содержанием Ca^{++}, с этой целью успешно используются блокаторы кальциевых каналов, например верапамил, нифедипин, дильтиазем и др.

Применение мембраностабилизирующих средств, в частности глюкокортикоидов, оказывает протекторное действие за счет уменьшения выхода в цитоплазму гидролаз лизосом.

Поскольку дисбаланс ионов и обусловленное им накопление жидкости в поврежденных клетках миокарда являются одним из ведущих звеньев в патогенезе ИБС, обязательным компонентом в комплексе лечебных мероприятий должна быть коррекция и защита механизмов трансмембранного переноса и упорядоченного распределения K^{+}, Na^{+} и Ca^{++}.

Это далеко не полный перечень основных направлений фармакотерапии ИБС. Назначение того или иного комплекса препаратов в каждом отдельном случае определяется общим состоянием больного, тяжестью поражения и его временной динамикой. Непосредственным следствием коронарной недостаточности является развитие сердечной недостаточности, ведущей в свою очередь к расстройствам кровообращения в ряде органов, в том числе мозгового кровообращения, что существенно осложняет ситуацию и требует специальных терапевтических воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградов А. В., Вихерт А. М., Дорофеева З. З., Газов Е. И. Инфаркт миокарда. М., 1971.
2. Виноградов А. В. Нарушения коронарного кровообращения и ишемическая болезнь сердца // Превентивная кардиология / Под ред. Г. И. Косицкого. М., 1987.
3. Ольбинская Л. И., Литвицкий П. Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М., 1986.
4. Фуркало Н. К., Братусь В. В., Фролькис Р. А. Коронарная недостаточность кровоснабжения, функция и метаболизм миокарда.
5. Хомазюк А. И. Патофизиология коронарного кровообращения. Киев, 1985.
6. Oglesby P. The coronary arteries and coconary heart disease. The year book of cardiology. Chicago; London, 1977.
7. Sonnenblick E. H. Normal and altered cardiovasoular function. The year book of cardiology. Chicago; London, 1977.

Глава 7

ВВЕДЕНИЕ В ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ И ФИЗИОЛОГИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Онкология как клиническая дисциплина включает множество заболеваний, существенно различающихся по своим проявлениям в зависимости от происхождения опухоли, ее гистологической формы, локализации и ряда других факторов. Экспериментальная онкология в свою очередь, не интересуясь специфическими особенностями отдельных форм заболеваний, пытается выявить некие фундаментальные механизмы возникновения и развития процесса, приводящего в конечном итоге к несовместимым с жизнью нарушениями гомеостаза организма. Этим основным аспектам развития опухолевого процесса и посвящено последующее изложение.

7.1. МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Давнее представление «рак — болезнь генов» получило в последние годы блестящее подтверждение: Нобелевская премия по медицине и физиологии за 1989 г. присуждена двум американским исследователям — Д. М. Бишопу и Г. Е. Вармусу, которые внесли решающий вклад в концепцию онкогенов. В этом открытии оказались сфокусированными последние достижения молекулярной биологии, генной инженерии и клеточной биологии, а по своим результатам оно явилось прорывом не только в экспериментальной онкологии, но и в биологии в целом.

Суть открытия в следующем: оказалось, во-первых, что онкогенные РНК-содержащие вирусы (ретровирусы) способны вызывать опухолевую трансформацию клеток благодаря присутствию в их геноме специфических генов (онкогенов) и, во-вторых, что эти гены не являются исходно присущими вирусам, а «украдены» ими (в силу особенностей внутриклеточного размножения) из генома тех клеток, в которых они обитают. «Украденные» и, что особенно важно, поврежденные в результате множественных мутаций специфические гены (онкогены), будучи вновь внесены в клетку либо в составе вируса, либо искусственно в виде изолированных фрагментов ДНК, трансформируют ее: клетка приобретает способность к нерегулируемому делению, индукции опухолей у животных и др. Выяснилось далее, что в геноме всех эукариотических клеток присутствуют аналоги онкогенов, называемые протоонкогенами (предше-

ственники онкогенов), — именно такого типа гены были когда-то «похищены» ретровирусами и подверглись затем множественным изменениям. Протоонкогены, как правило, не обладают трансформирующими свойствами (онкогены вирусного происхождения обозначаются индексом v, протоонкогены клеточного происхождения — индексом с, например, v-myc и c-myc). Название онкогенов происходит от форм заболеваний, индуцируемых соответствующими вирусами.

В связи с открытием онкогенов и протоонкогенов возникают два тесно связанных между собой вопроса: а) чем различаются онкогены и протоонкогены и б) каковы функции тех и других.

7.1.1. Функции протоонкогенов

Хотя далеко не все протоонкогены охарактеризованы в функциональном отношении, общепринята точка зрения, что все они так или иначе вовлечены в чрезвычайно сложный и многостадийный процесс регуляции клеточного деления. Применительно к некой усредненной клетке сугубо схематически его можно представить следующим образом. В организме одни клетки секретируют, а другие (клетки-мишени) воспринимают специфические сигналы, стимулирующие клеточное размножение. Посредством такого механизма, тонко скоординированного во времени и в пространстве, осуществляются сложнейшие формообразовательные процессы — при развитии организма, и именно таким способом достигается тонкий баланс между гибелью клеток и их размножением — в организме взрослом. Стимулирующие клеточное размножение (митогенные) сигналы, или иначе ростовые факторы (их существует много видов), — это белки, кодируемые соответствующими генами. Разносимый током крови по всему организму данный ростовой фактор индуцирует деление далеко не всех клеток, а лишь тех, которые имеют на своей поверхности соответствующие, специфические для каждого ростового фактора воспринимающие устройства — рецепторы. Структура последних, различаясь в деталях, как правило, однотипна: рецепторы состоят из трех функционально различных частей (доменов) — внешней, расположенной на поверхности клетки и предназначенной для связывания ростового фактора; трансмембранной, пронизывающей клеточную мембрану; цитоплазматической, обладающей каталитической протеинкиназной активностью (фосфорилирование белков-мишеней, чаще всего по тирозину). При связывании специфического ростового фактора поверхностным доменом рецептора конформация последнего меняется и в результате активируется цитоплазматический каталитический домен (трансмембранный перенос сигнала). Таков первый этап волны «возбуждения», распространяющейся в виде каскада реакций фосфорилирования вовнутрь клетки. Благодаря этому

митогенный стимул достигает в конце концов ядра и ДНК. В настоящее время известны лишь некоторые звенья этого чрезвычайно сложного процесса (следует помнить, что конкретные пути переноса митогенного сигнала различны для разных ростовых факторов).

К числу промежуточных звеньев одного из путей переноса митогенного сигнала относятся так называемые G-белки. Механизм их действия предположительно заключается в следующем. G-белки обладают ГТФ-азной активностью, активируют аденилатциклазу — фермент, катализирующий образование циклического АМФ (цАМФ). Последний относится к числу так называемых вторичных переносчиков (messengers) и вызывает множество биологических эффектов (опосредовано через реакции фосфорилирования белков). Свои функции цАМФ реализует, связываясь с регуляторной субъединицей специфической протеинкиназы. В результате регуляторная и каталитическая субъединицы фермента диссоциируют, и последняя, освобожденная от ингибирующего взаимодействия, может проявить свою активность в отношении определенных субстратов. Так каскад фосфорилирования продвигается еще на один шаг к ядерному аппарату, непосредственно осуществляющему синтез ДНК.

Другим активно исследуемым в настоящее время звеном каскада фосфорилирования является протеинкиназа С — сложно организованный, активируемый кальцием фермент, находящийся в подмембранном слое и участвующий во многих связанных с клеточным размножением реакциях.

Многие промежуточные звенья разных путей переноса митогенных сигналов остаются сегодня неизвестными. Весьма вероятно, однако, что так или иначе сигнал достигает клеточного ядра, где активирует специфические регуляторные белки и таким образом запускает программу клеточного деления. В результате начинают активно экспрессироваться гены, продукты которых необходимы для синтеза ДНК и ее предшественников, формирования митотического аппарата, воспроизведения клеточных структур и т. д.

Чрезвычайно знаменательным для экспериментальной онкологии явился момент, когда исследования онкогенов, с одной стороны, и ростовых факторов — с другой, развивавшиеся до поры до времени совершенно независимо, вдруг неожиданно пересеклись. Основываясь на расшифрованной последовательности онкогена sis английский исследователь Уотерфилд определил аминокислотную последовательность кодируемого этим геном белка и провел компьютерный поиск гомологичных белков, находящихся в банке данных. Таким образом, «на кончике пера» было сделано фундаментальное открытие: sis кодирует одну из двух субъединиц фактора роста тромбоцитов. Тем самым получило экспериментальное подтверждение интуитивное предположение о том, что онкогены участвуют в переносе

митогенного сигнала и, следовательно, в регуляции клеточного деления. Последующий поиск в том же направлении принес обильные плоды: один онкоген за другим занимали свои места в цепи переноса митогенных сигналов. Так, если протоонкоген c—sis ответствен за начальное звено цепи, кодируя один из ростовых факторов, то протоонкоген c—erb B — рецептор ростового фактора (эпидермального), а протоонкоген c—Ha—ras кодирует синтез одного из представителей семейства G-белков (белок p 21). Ряд протоонкогенов (например, c—src) кодирует находящиеся на клеточной периферии в ассоциации с плазматической мембраной тирозиновые протеинкиназы.

Особую группу протоонкогенов составляют c—myc, c—fos, c—jun, которые кодируют ядерные белки, способные взаимодействовать непосредственно с ДНК и регулировать активность других генов. Продукт протоонкогена c—raf — цитоплазматическая серин/треонинпротеинкиназа. Активируемый трансмембранным сигналом этот фермент, по-видимому, фосфорилирует белковые факторы, регулирующие транскрипцию c—fos и других генов. Таким образом, c—raf играет роль связующего звена между цитоплазматическими и ядерными протоонкогенами. В соответствии со своим положением в цепи передачи митогенного сигнала продукты протоонкогенов могут быть подразделены на несколько функциональных групп: факторы роста; рецепторы факторов роста; трансмембранные белки; цитоплазматические белки, связанные с мембраной; белки цитоплазмы; ядерные белки.

7.1.2. Теория аутокринной регуляции

Кардинальное значение имеет вопрос, чем отличаются онкогены от протоонкогенов и почему, в частности, при искусственном внесении в клетку (трансфекции) первые вызывают ее опухолевую трансформацию, тогда как вторые, как правило, такой активностью не обладают.

Прямое сопоставление нуклеотидных последовательностей протоонкогенов и соответствующих им онкогенов выявило между ними ряд различий, особых в каждом отдельном случае — делеции, мутации, изменения регуляторных последовательностей. Так, в наиболее изученном случае онкогенов семейства ras обнаружена точечная мутация в кодоне 12 (или в кодоне 61). Установлен, таким образом, поразительный факт: достаточно замены одного основания (и соответственно одной аминокислоты в белке), чтобы протоонкоген превратился в онкоген, т. е. приобрел трансформирующие свойства. В других случаях изменения могут затрагивать не структурную, а регуляторную часть гена. Так, по-видимому, происходит с протоонкогеном c—myc, который при некоторых формах злокачественных новообразований транслоцируется из хромосомы 8 в хромосому 14 и, попадая в ином геномном окружении под влия-

ние активного регулятора генной активности (промотора), активируется сверх меры, что и приводит к нерегулируемому росту.

Таким образом, для превращения протоонкогена в онкоген требуются какие-то изменения его регуляторной или структурной части, что приводит соответственно либо к его неадекватному обстоятельствам избыточному количеству, либо к продукции белка, измененного структурно. В случае онкогена ras реализуется последняя возможность — в результате точечной мутации (см. выше). При этом, как предполагается, кодируемый геном c—Ha—ras один из G-белков теряет в какой-то мере ГТФ-азную активность, в силу чего находится постоянно в «возбужденном» состоянии. В отличие от нормальных клеток, где проведение митогенного сигнала имеет дискретный, импульсный, характер в клетках со специфически поврежденным геном ras митогенная стимуляция непрерывна (эффект «нажатого звонка»).

Эти и другие данные привели к формированию теории «аутокринной регуляции» (Дж. Тодаро), согласно которой нерегулируемое размножение опухолевой клетки — следствие ее аутостимуляции из-за тех или иных дефектов в системе переноса митогенного сигнала. Таких дефектов в принципе может быть много — соответственно числу звеньев в процессе переноса. Например, в какой-то клетке в силу тех или иных причин (о них ниже) активируется до того покоившийся протоонкоген c—sis и следовательно, она начинает производить ростовой фактор, для нее не свойственный. Если она к тому же имеет на своей поверхности соответствующие рецепторы, то клетка беспрерывно стимулирует самое себя и постоянно пребывает в цикле деления. В другом случае неадекватная обстоятельствам активация протоонкогена c—erb—B приводит к тому, что на поверхности клетки появляются несвойственные ей рецепторы и эффект оказывается тем же, что и ранее. Еще проще, по-видимому, ситуация с онкогеном Ha—ras. Мутация в его 12-м кодоне способна, по-видимому, переводить клетку в режим самостимуляции вообще в отсутствие ростовых факторов и их рецепторов (отмеченный выше эффект «нажатого звонка»). По всей вероятности, и другие онкогены способны каждый своим особенным способом активировать расположенные ниже звенья механизма митогенной стимуляции.

Следует отметить, что название «протоонкогены», возбуждающее «подозрительное» к этой группе клеточных генов отношение, есть результат своего рода «исторической несправедливости». Возникло оно как констатация их генетического родства с онкогенами, открытыми ранее. Главная функция протоонкогенов, конечно, не в индукции канцерогенеза, а в регуляции клеточного деления, без которой, очевидно, невозможны ни развитие многоклеточного организма, ни его жизнедеятельность. В громадном большинстве клеток они функционируют нормально, адекватно месту, времени и обстоятельствам, и лишь чрез-

вычайно редко, под воздействием тех или иных неблагоприятных воздействий, выходят из-под контроля, заставляя клетку безудержно делиться.

7.1.3. Канцерогенные воздействия

Злокачественное перерождение клетки происходит под воздействием вирусов, химических и физических канцерогенов. Относительно первых парадокс ситуации заключается в том, что, послужив прекрасной моделью для выяснения механизмов канцерогенеза, и в частности действия онкогенов, никакой роли в возникновении большинства опухолей человека они, по всей вероятности, не играют (хотя в возникновении некоторых форм злокачественных новообразований их участие не доказано).

Очевидное значение концепции онкогенов состоит в том, что она способствует унифицированному представлению о механизме канцерогенеза в противоположность еще недавно существовавшим, не связанным друг с другом и оспаривавшим друг у друга первенство теориям вирусного, химического и физического канцерогенеза. Сегодня кажется несомненным, что этиологических факторов канцерогенеза может быть много, тогда как патогенез — един. В основе опухолевой трансформации клетки лежит повреждение ДНК, которое может быть следствием разных воздействий — химических (громадное многообразие канцерогенов в окружающей нас среде!) и физических (ультрафиолетовое и радиационное облучение). Эти факторы неспецифичны, по-видимому, в отношении последовательности ДНК, но при возрастании дозы растет, естественно, вероятность того, что может быть «задет» один (или несколько) из протоонкогенов в одной из тысяч миллиардов клеток, составляющих организм человека. При стечении ряда других неблагоприятных обстоятельств это может дать начало опухолевому росту.

Возникает вопрос, можно ли исключить полностью вероятность опухолевой трансформации клетки, устранив из окружающей среды все мыслимые канцерогены (допустим эту абстрактную возможность). На этот вопрос, по-видимому, следует ответить отрицательно по двум причинам. Во-первых, некоторые химические канцерогены могут образовываться внутри организма в ходе различных метаболических реакций. Во-вторых, в противоположность еще недавно существовавшим представлениям об исключительной консервативности и неизменности генома эукариотической клетки сегодня очевидно, что на самом деле геном пластичен, подвержен многим изменениям, содержит мобильные, меняющие свое местоположение элементы. В силу этой внутренне присущей геному изменчивости оказываются возможными (хотя и с малой вероятностью) повреждения протоонкогенов (их транслокации, реаранжировки и т. д.). Так, транслокация какого-либо протоонкогена из одного участка генома в другой потенциально способна его активировать

либо посредством подстраивания под чужой активный промотор, либо разобщая с собственными регуляторными элементами и т. д.

Еще одним проявлением нестабильности генома является феномен амплификации генов — умножения их числа в составе хромосом или в виде различного типа экстрахромосомных элементов. Зачастую амплификация гена сопряжена с увеличением количества кодируемого им белка. Не исключено, что опухолевая трансформация клетки может иметь в своей основе и такое событие. Во всяком случае при анализе опухолевой ткани нередко обнаруживается амплификация тех или иных протоонкогенов.

7.1.4. Группы комплементации онкогенов, антионкогены

Со временем выяснилось, что концепция онкогенов не может объяснить всех накопленных фактов и что реальная ситуация намного сложнее. Во-первых, многочисленные данные свидетельствуют о том, что возникновение опухоли — процесс, состоящий из двух или более стадий, и, следовательно, одноударного повреждения протоонкогена недостаточно. Во-вторых, известные онкогены проявляли свою активность как доминантные гены, в то время как в опытах соматической гибридизации при слиянии клеток нормальных и опухолевых туморогенность клеток проявляла себя как признак рецессивный — гибриды по ряду признаков вели себя как нормальные родительские клетки.

Ситуация частично прояснилась, когда оказалось, что введения в нормальные клетки лишь одного какого-то онкогена обычно недостаточно для их трансформации. Обнаружилась интересная закономерность: для приобретения клеткой опухолевого фенотипа необходимо введение еще одного онкогена, причем не любого, а принадлежащего к иной, комплементарной по своим функциям группе. Пока выявлено две такие группы комплементации онкогенов — одни иммортализуют клетки (наделяют их свойством неограниченного деления и следовательно, в определенном смысле бессмертием), другие же изменяют уже иммортализованные клетки таким образом, что они становятся туморогенными (вызывают опухоли у животных).

К иммортализующим относится, в частности, онкоген myc. В связи с этим необходимо отметить, что нормальные, нетрансформированные клетки способны делиться лишь определенное число раз, после чего их пролиферативная активность угасает и они в конце концов гибнут (так называемый «барьер Хейфлика»). Активация c—myc способствует преодолению этого барьера, после чего клетки могут делиться неопределенно долго. Таковы опухолевые клетки. Некоторые полученные из опухолей человека клеточные культуры, например HeLa, прекрасно растут в лабораториях мира десятилетия спустя после ги-

бели давшего им начало индивидуума. Иммортализованные клетки не способны вызывать опухоли у животных, но приобретают это свойство после трансфекции онкогена, принадлежащего к группе «туморогенных», в частности Ha—ras. Открытие явления комплементации онкогенов хорошо согласуется с устоявшимися представлениями о двустадийности канцерогенеза (трансформация клетки возникает, как полагают, в результате первичного акта инициации, который заключается в том или ином повреждении ДНК, и вторичной промоции, способствующей проявлению трансформированного фенотипа). По-видимому, на следующей стадии (прогрессия), когда уже сформировавшаяся опухоль приобретает все новые черты злокачественности (способность метастазировать, инвазивный и деструктивный рост, все большая автономизация и «глухота» к эндокринным сигналам), в дело включаются все новые группы онкогенов, сочетание которых определяет конкретные биологические свойства данной опухоли.

Следующая глава в саге об онкогенах — обнаружение особого класса генов, функция которых — противодействие онкогенам (супрессорные гены, или антионкогены). Цитогенетический анализ больных ретинобластомой (злокачественная опухоль сетчатки глаза, характеризующаяся зачастую наследственной к ней предрасположенностью) выявил характерную для этой формы делецию в 13-й хромосоме. Клонирование соответствующего участка позволило идентифицировать антионкоген Rb. Наследственная делеция одного аллеля этого гена делает человека предрасположенным к заболеванию ретинобластомой или остеосаркомами, поскольку достаточно повреждения второго оставшегося аллеля этого защитного гена, чтобы возникло злокачественное новообразование. Для нормальных людей вероятность заболевания существенно ниже, так как повреждение обоих аллелей — событие значительно менее вероятное. Таким образом, антионкогены ведут себя как рецессивные гены: клетки становятся трансформированными при их утере. Это обстоятельство снимает отмеченное выше противоречие, связанное с рецессивным характером признака туморогенности, выявляемого в опытах с соматическими гибридами.

Конкретные механизмы действия антионкогенов пока не вполне ясны. Не исключено, что возможны и непосредственные взаимодействия белка-продукта антионкогена с белком-продуктом онкогена с блокированием функции последнего.

Таким образом, первоначальная теория аутокринной регуляции Дж. Тодаро дополнена представлением о балансе факторов, активирующих и ингибирующих клеточный рост, и следовательно, о возможности возникновения опухолевого фенотипа не только в результате активации первых (онкогены), но и утери вторых (антионкогены, гены-супрессоры). Обнаружен, в частности, ростовой фактор TGF—β, который в зависимости от конкретной ситуации и типа клеток может индуцировать

эффекты, прямо противоположные — и стимуляцию клеточного деления и подавление его.

Первоначальная ясность картины затемняется и тем обстоятельством, что существенную сдерживающую роль по отношению к трансформированным клеткам могут играть их соседи. Судя по многим данным, роль межклеточной кооперации (и межклеточных контактов как механизма ее реализации) в образе жизни и в реакциях клеточных ассоциаций чрезвычайно велика. «Асоциальность» трансформированных клеток и проявляется, в частности, отсутствием или ограничением их контактов с другими клетками.

В итоге складывается представление о сложной сети негативных и позитивных (по отношению к клеточному размножению) межклеточных взаимодействий, которая способна до поры до времени удержать в «узде» первично трансформированные клетки. При каких-то, пока не познанных обстоятельствах, клетка ускользает из-под тканевого контроля и дает начало опухолевому очагу. Описанные представления основываются на экспериментах ко-культивирования опухолевых клеток с нормальными in vitro и на опытах инокуляции смешанных культур тех и других экспериментальным животным in vivo, в которых нормализующее действие нетрансформированных клеток проявляется вполне отчетливо. Для проявления этого эффекта необходим обычно непосредственный контакт между клетками.

7.2. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

Как уже отмечалось, существует большое разнообразие форм онкологических заболеваний, различающихся происхождением, локализацией, биологическими свойствами и т. д. Несмотря на это, все они так или иначе приводят организм к гибели в том случае, если отсутствует или запоздала врачебная помощь. В некоторых ситуациях причины гибели вполне очевидны: при возникающем, например на фоне основного заболевания, смертельном кровотечении, при поражении жизненно важного органа (например, головного мозга), при опухолевой трансформации клеток, секретирующих биологически активные вещества (например, в случае опухолей эндокринных органов и, как следствие, существенном нарушении гормонального баланса) и т. д.

В большинстве случаев, однако, «местные» проявления опухоли неясны, смазаны (во всяком случае поначалу), что чрезвычайно затрудняет раннюю диагностику и борьбу с этим недугом. Естественно возникает вопрос, какие именно изменения во внутренней среде организма индуцирует, однажды возникнув, раковая опухоль и какие именно нарушения гомеостаза оказываются в конечном итоге решающими. Можно думать, что независимо от специфических особенностей той или иной

опухоли существуют некие единые механизмы ее воздействия на организм «хозяина».

На поставленные вопросы, имеющие очевидное значение и для теории и для практики, конкретного и однозначного ответа сегодня нет. Далеко не всегда удается нащупать причинно-следственные отношения между теми или иными нарушениями обмена в больном организме и связать их с биологическими свойствами самой опухоли. В этом отношении проблема взаимоотношений опухоли и организма оказывается значительно менее продвинутой, чем проблемы собственно канцерогенеза, что является отражением сложности ситуации. Тем не менее в литературе накапливаются данные о метаболических сдвигах, регистрируемых в организме с опухолью, краткий обзор которых представлен ниже.

7.2.1. Нарушения энергетики раковой клетки

В 1924 г. Варбург выдвинул представление о том, что характерным и универсальным свойством опухолевой клетки является стойкое изменение ее энергетики — преимущественный аэробный гликолиз (т. е. в присутствии кислорода глюкоза расщепляется с образованием молочной кислоты), тогда как в нормальных клетках промежуточный продукт гликолиза (пируват) в аэробных условиях вовлекается в цикл трикарбоновых кислот с последующим окислительным фосфорилированием. В своей первоначальной форме представления Варбурга не выдержали испытания временем. Оказалось, что преимущественный гликолиз является не внутренне присущим опухолевым клеткам свойством, а скорее есть следствие особых условий роста опухоли — быстрое размножение при слабой васкуляризации (обеспечение сетью кровеносных сосудов) и, следовательно, недостаточной оксигенации. Опухолевые клетки, растущие медленно, характеризуются меньшей скоростью гликолиза, что, однако, не лишает их способности индуцировать несовместимые с жизнью сдвиги гомеостаза. Ферменты гликолиза и метаболические пути одинаковы в нормальных и опухолевых клетках, а обнаруженные в этом отношении различия между теми и другими имеют количественный, но не качественный характер.

Хотя в целом представления Варбурга и оказались не вполне соответствующими действительности, они индуцировали интенсивные исследования энергетики раковой клетки и способствовали накоплению важных экспериментальных фактов. Так, установлена следующая закономерность: чем менее дифференцирована опухоль и чем выше скорость ее роста, тем интенсивнее протекает в ней гликолиз и тем слабее окислительное фосфорилирование.

В основе отмеченных и, по-видимому, многих других биохимических особенностей опухолей лежат определенные сдвиги

в изоэнзимном спектре различных ферментов. Изоэнзимы — разные молекулярные формы одного и того же фермента (кодируются семейством родственных генов), которые катализируют одну и ту же реакцию, но различаются рядом структурных, каталитических и метаболических свойств — молекулярной массой, опримумом pH, степенью сродства к субстрату и кофакторам, чувствительностью к аллостерическим эффекторам (активаторам и ингибиторам), скоростью синтеза и распада и т. д. Благодаря такому набору изоформ клетка обладает способностью тонкой адаптации к постоянно меняющимся условиям внешней среды.

В опухолевых клетках отмечены изменения изоэнзимного спектра ряда ферментов энергетического обмена — пируваткиназы, гексокиназы, лактатдегидрогеназы. Весьма вероятно, что эти и другие изменения спектра изоэнзимов могут давать раковым клеткам преимущества по сравнению с окружающими их нормальными клетками и способствовать их успешной конкуренции за жизненно важные метаболиты. В качестве примера подобной адаптации можно привести изофермент III гексокиназы, обладающий чрезвычайно высоким сродством к глюкозе, что позволяет клеткам ассимилировать ее даже в очень низких концентрациях. В ряде экспериментальных опухолей обнаружено повышение относительного содержания именно этой изоформы, коррелирующее с увеличением их злокачественности. Интенсивный гликолиз приводит к повышенной продукции молочной кислоты и к варьирующему по выраженности подкислению среды в самой опухоли и в непосредственно прилежащих к ней тканях. Этим некоторые авторы объясняют повышенную чувствительность ряда опухолей к различным терапевтическим воздействиям.

7.2.2. Изменения метаболизма при прогрессии опухоли

Описанные сдвиги изоэнзимного спектра и изменения других биохимических свойств опухолевой клетки возвращают нас опять к регуляции генной активности, поскольку именно этот уровень определяет фенотип клетки. Может возникнуть, однако, ощущение некой логической бреши между начальными генетическими событиями (трансформация клетки из-за повреждения протоонкогенов) и последующими изменениями, наделяющими уже трансформированную клетку свойствами метастазирования, деструктивного роста, инвазии, успешной конкуренции с нормальными клетками за метаболиты и, наконец, ее замечательной «увертливости» по отношению к различным терапевтическим воздействиям. Возникает вопрос, существуют ли какие-либо причинно-следственные отношения между нерегулируемым размножением опухолевой клетки (результат первичной трансформации) и перечисленными выше свойствами, возникающими позднее при развитии опухолевого процесса. Мож-

но полагать, что такая связь действительно существует, хотя и не непосредственная.

Дело в том, что иммортализованные (преодолевшие барьер Хейфлика) клетки при беспрерывном размножении утрачивают, по-видимому, способность поддерживать стабильность генома. Следствием этого, одним из наиболее характерных для опухолевых клеток, является повышенная изменчивость их генома, в силу которой потомки одной опухолевой клетки начинают «расходиться» как генетически, так и фенотипически. Анэуплоидия, транслокации, делеции, мутации — характерные признаки опухолевых клеток, приводящие к тому, что в составе опухоли может сосуществовать множество клонов, различающихся по своим биологическим свойствам. Это свойство наделяет опухоль как таковую особой живучестью, приспособляемостью, сопротивляемостью химиопрепаратам, эволюцией ко все более злокачественному фенотипу. В результате естественного отбора происходит постоянный «дрейф» опухоли в сторону все большей автономизации и озлокачествления.

Сформулированное выше положение можно проиллюстрировать характерной ситуацией, возникающей при химиотерапии злокачественных опухолей. Так, в результате применения какого-либо весьма действенного и избирательного в отношении данной опухоли препарата гибнет, предположим, 99,9% всех ее клеток (эффект, казалось бы, весьма значителен). Однако из-за отмеченной клональной гетерогенности опухоли весьма вероятно, что в ее составе окажется клон, резистентный к данному препарату в силу тех или иных особенностей своего метаболизма. Оставшиеся 0,1% клеток начинают размножаться и постепенно замещать собой погибшие. Если продолжительность клеточного цикла равна примерно 20—24 ч, то для полного восстановления массы опухоли потребуется всего лишь около 10 дней. В итоге произошла трансформация опухоли к иному фенотипу — один клон заменил собой все остальные, и опухоль в целом приобрела устойчивость к данному химиопрепарату. С течением времени благодаря все той же, характерной для опухоли, нестабильности генома один оставшийся клон даст начало множеству новых. Так, по-видимому, и осуществляется подбор наиболее благоприятного (для опухоли) изоэнзимного спектра и таким образом происходит прогрессия опухолей ко все более злокачественному фенотипу.

Событие, решающее во многих случаях исход заболевания, — приобретение опухолью свойства метастазирования (формирования вторичных очагов злокачественного роста). Многим опухолям присуща определенная тропность процесса — метастазы появляются не в любых, а в «излюбленных» (данной формой) местах. Свойство метастазирования появляется в ходе прогрессии у одних опухолей раньше, у других позже и требует для своего проявления существенного перепрограммирования генной активности, поскольку реализуется оно через множество этапов.

(проникновение клеток в сосудистое русло; образование агрегатов опухолевых клеток и тромбоцитов; прикрепление агрегатов к базальной мембране в органах-мишенях; продукция ряда протеолитических ферментов, разрушающих белки базальной мембраны; активное проникновение в тканевые структуры). По всей вероятности, и это наиболее «злокачественное» из свойств возникает как результат клональной гетерогенности опухоли и конкуренции клонов между собой.

Вместе с тем следует отметить, что одного лишь нерегулируемого размножения опухолевых клеток недостаточно для их последующего озлокачествления. Существуют доброкачественные опухоли, которые, достигая даже громадной массы (десятки килограммов) из-за непрерывного размножения их клеток, не приводят, тем не менее, организм к гибели. Следовательно, помимо обретения свойства иммортализации (достигается при повреждении определенных протоонкогенов) необходимы еще дополнительные генетические события, определяющие туморогенность иммортализованных клеток (см. раздел о комплементационных группах онкогенов).

7.2.3. Опухоль как ловушка питательных веществ

Метаболические сдвиги, рассматривавшиеся до сих пор, имели отношение непосредственно к самой опухоли. Очевидно, однако, что, развиваясь в организме, она оказывает постоянное и все прогрессирующее воздействие на весь обмен, вызывая в конечном итоге несовместимые с жизнью нарушения гомеостаза.

Помимо локального влияния на окружающие ткани, в силу своего инвазивного и деструктивного роста опухоль оказывает и дистантное воздействие на организм в целом. Механизмы последнего могут быть, по-видимому, различными. В частности, благодаря своему интенсивному росту, требующему пластических и энергетических ресурсов, и особенностям изоэнзимного спектра, наделяющего опухоль высокой конкурентоспособностью, она может выступать в определенных ситуациях как «ловушка» различных питательных веществ, вызывая соответствующий дефицит.

Представление об опухоли как о ловушке азота было выдвинуто впервые И. П. Мищенко в 1940 г. и позднее получило экспериментальное обоснование в работах других авторов. Было показано, что опухоль строит свои структуры, извлекая азот не только из пищи, но и из продуктов распада тканевых белков (поначалу преимущественно из мышечной ткани, а затем и из других). Такое своеобразное паразитирование ведет в ряде случаев к увеличению массы опухоли при уменьшении общей массы тела. Высказывалось мнение, что основным фактором, обусловливающим распад тканевых белков, являются вызываемые опухолью сдвиги в эндокринной системе. Так, например,

было установлено, что в опухолевом организме возрастает продукция гормонов коры надпочечников (глюкокортикоидов), стимулирующих катаболизм тканевых белков.

Представление об опухоли как о ловушке глюкозы связано с именем В. С. Шапота. Основываясь на работах Варбурга, рассматривавшего аэробный гликолиз как характерное свойство опухолевой клетки, и на собственных экспериментальных данных, В. С. Шапот с сотрудниками пришли к выводу о том, что опухоль обусловливает мощный подсос глюкозы, утилизируемой для ее собственных нужд (синтез белков и нуклеиновых кислот) и теряемой вследствие этого организмом. Действие опухоли как фактора, создающего постоянную тенденцию к гипогликемии (снижению уровня глюкозы в крови), приводит к напряжению компенсаторных систем, поддерживающих углеводный гомеостаз. В рамках этой концепции получают свое объяснение многие проявления системного действия опухоли на организм. Так, в частности, естественным следствием гипогликемического давления являются различные сдвиги гормонального баланса, в частности отмеченная выше повышенная продукция глюкокортикоидов (феномен, постоянно сопровождающий злокачественные новообразования). Глюкокортикоиды же, как известно, с одной стороны, стимулируют глюконеогенез (восполнение запасов глюкозы за счет распада тканевых белков), а с другой — индуцируют распад лимфоидной ткани, что может вносить свой вклад к ослаблению иммунитета (см. ниже).

Действие опухоли как ловушки питательных веществ не ограничивается, по-видимому, лишь азотистыми соединениями и глюкозой, а может распространяться и на другие вещества, такие, например, как витамины, в частности витамин Е, обладающий свойствами мощного антиоксиданта.

Необходимо подчеркнуть вместе с тем, что «ловушечная» функция опухоли оказывается значительной и способной влиять на общий обмен организма, по-видимому, лишь в относительно далеко зашедших случаях, когда масса опухоли достигает некой критической величины. На более ранних этапах системное действие опухоли может быть опосредовано другими механизмами. Так, например, к числу относительно ранних проявлений опухолевого роста некоторые авторы относят анемизацию и недостаточное снабжение тканей кислородом. Представление об анемогипоксическом синдроме, развиваемое В. П. Шеленовым, объясняет повышенный расход глюкозы в организме с опухолью не только и не столько интенсивным ее потреблением самой опухолевой тканью, сколько переключением метаболизма других тканей на ее потребление из-за недостаточного обеспечения их кислородом. В свою очередь, повышенный расход глюкозы стимулирует фосфоролиз гликогена в печени, увеличение глюконеогенеза, мобилизацию липидов, кетогенез. Повышение уровня липидов в крови ухудшает вязкостные свойства

крови и в еще большей степени усугубляет дефицит кислорода. Следствие такой ситуации, как уже отмечалось выше, — напряжение компенсаторных систем, гиперпродукция глюкокортикоидов, сдвиги гормонального баланса. В результате опухоль выступает в роли хронического стрессорного фактора.

7.2.4. Опухоль как источник биологически активных соединений

Выше рассматривались следствия той ситуации, когда опухоль в силу тех или иных особенностей своего обмена создает дефицит различных жизненно важных метаболитов. Положение осложняется тем, что опухолевая ткань, с одной стороны, создавая дефицит определенных соединений, способна, с другой стороны, продуцировать биологически активные вещества, не свойственные нормальному организму и в еще большей степени дезорганизующие обмен. Эти последние могут быть весьма многообразны по своей природе. Прежде всего, это продукты распада самой опухоли, оказывающие токсическое воздействие. Дело в том, что большие массы опухолевой ткани обычно недостаточно обеспечены питательными веществами и кислородом (рост сосудистой сети отстает от роста самой опухоли). В результате почти всегда в центре опухолевого очага обнаруживаются участки омертвления (некроза). Продукты распада, всасываясь в кровь, разносятся по организму, вызывая повышение температуры и другие проявления общей интоксикации.

С другой стороны, секретируемые опухолью вещества могут оказывать и специфическое воздействие. Так, выше уже упоминалось об аутокринной секреции опухолью различных ростовых факторов. Последние, попадая в кровь, способны оказывать митогенное воздействие на клетки отдаленных тканей, обладающие соответствующими рецепторами. Кажется вероятным, что именно здесь кроется причина давно отмеченного феномена — вспышек митозов в разных тканях организма с опухолью.

К иной форме дистантного действия опухолей относится секреция некоторыми из них так называемых эктопических гормонов — явление, нередко наблюдаемое в эндокринологической клинике. Наиболее известный пример: секреция тканью рака легкого или опухолями дыхательных путей биологически активных соединений (адренокортикотропного гормона или, реже, инсулина и глюкагона). Эктопической эта секреция называется потому, что нормальные ткани, гомологичные опухоли, этих веществ не продуцируют. Молекулярной основой данного феномена является, видимо, стойкое нарушение генной экспрессии, что характерно для опухолевых клеток (см. выше).

Особую разновидность составляют опухоли органов эндокринной системы, способные по очевидным причинам оказывать мощное и специфическое в каждом отдельном случае воздействие на обмен организма.

7.2.5. Метаболическая иммунодепрессия

Совершенно очевидно, что нарушения общего метаболизма не могут не затрагивать все ткани и системы организма. Вместе с тем воздействие на одну из них имеет особенно тяжелые последствия и делает больного человека практически беззащитным перед бактериальной инфекцией (во многих случаях именно этот фактор служит непосредственной причиной летального исхода). Имеется в виду воздействие опухоли на иммунокомпетентные клетки.

В рамках сформулированного В. М. Дильманом представления о метаболической иммунодепрессии сдвиги в углеводном и липидном обмене рассматриваются как ключевые моменты иммунодепрессивного состояния онкологических больных. Снижение потребления глюкозы тканями больного организма (на поздних этапах развития процесса), возникновение резистентности к инсулину и реактивной гиперинсулинемии, повышение в сыворотке крови холестерина, триглицеридов и неэстерифицированных высших ненасыщенных жирных кислот коррелируют со снижением функциональных способностей иммунокомпетентных клеток. Описанное состояние возникает постоянно в тех случаях, когда в качестве энергетического субстрата используются в основном жирные кислоты.

С другой стороны, иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, тимоциты) чрезвычайно чувствительны к глюкокортикоидам и при индуцированном стрессом повышенном их содержании в крови ДНК этих клеток подвергаются распаду, а они сами лизируются. Описанная ситуация (гиперпродукция глюкокортикоидов), как отмечалось выше, — постоянный спутник опухолевого роста и, следовательно, один из реальных путей снижения функции иммунной системы.

Показано существование и иных механизмов воздействия опухоли на иммунное состояние организма. Так, задолго до повышения уровня глюкокортикоидов в крови экспериментальных животных, у которых химическим канцерогеном были индуцированы гепатомы, Г. И. Потаповой и сотрудниками отмечены существенные изменения в обмене предшественников нуклеиновых кислот в тимоцитах и в лимфоцитах селезенки. Зарегистрированные сдвиги близки тем, что обнаруживаются при наследственной иммунной недостаточности у детей и состоят в снижении активности некоторых из ключевых ферментов пуринового обмена (аденозиндезаминаза, пуриннуклеозидфосфорилаза, 5′-нуклеотидаза). Это приводит к повышению внутриклеточного содержания некоторых токсических продуктов, повреждению структуры ДНК и хроматина, к снижению скорости пролиферации иммунокомпетентных клеток и нарушению их дифференцировки. Остается неизвестным, что является медиатором воздействия опухоли на клетки тимуса и селезенки в данном случае. Выяснилось далее, что в период активного

роста гепатомы заметно увеличивается активность Т-супрессоров селезенки, что приводит еще одним независимым путем к ослаблению функциональной активности спленоцитов.

7.2.6. Биохимические сдвиги при нарушении функций жизненно важных органов

Развитие опухоли в организме приводит посредством разных механизмов к значительным сдвигам в углеводном, белковом, липидном и минеральном обмене (см. выше). Возникает множество взаимосвязанных «порочных кругов», в еще большей степени отягощающих ситуацию. На определенной стадии функциональные резервы органов и систем оказываются исчерпанными. С другой стороны, нарушение функций того или иного жизненно важного органа может быть следствием его непосредственного поражения опухолевым процессом (замещение функциональной ткани, механическое сдавливание). Биохимическое обследование онкологического больного (общий скрининг) позволяет во многих случаях судить о степени распространения опухоли, о функциональном состоянии жизненно важных органов и систем, о сопутствующих заболеваниях и иногда о локализации опухолевого очага.

Для оценки общего биохимического статуса пациента определяют в сыворотке крови несколько наиболее важных показателей: для белковосинтетической функции печени — общий белок, альбумин, билирубин, активность аланиновой трансаминазы; почек и мочевыделительной системы — мочевину; инсулярного аппарата поджелудочной железы — глюкозу. О возможности поражения костей скелета первичной опухолью или метастазами судят по содержанию в сыворотке крови щелочной фосфатазы.

Обнаруживаемые при общем скрининге наиболее существенные сдвиги могут быть интерпретированы следующим образом:

увеличение содержания мочевины при нормальной концентрации креатинина свидетельствует об интенсивном распаде опухоли, а при повышенной его концентрации — о нарушении функции почек;

увеличение содержания глюкозы указывает на нарушение функции инсулярного аппарата, а снижение — на значительную утилизацию глюкозы опухолевыми клетками (например, при лимфосаркоме и некоторых быстро растущих опухолях у детей);

увеличение содержания общего белка (при снижении концентрации альбумина) — характерный признак миеломной болезни; снижение содержания общего белка и альбумина обнаруживается у онкологических больных при поражении печени метастазами и в ряде других случаев как отражение общего действия опухоли на организм;

повышение активности щелочной фосфатазы свидетельствует о нарушении функции печени, в частности в результате появления в ней метастазов (появление избыточных количеств фермента в крови может быть также следствием его гиперпродукции клетками остеогенной саркомы);

гипопротеинемия и гипоальбуминемия — показатели общего воздействия опухоли на организм как следствие снижения синтеза белка и усиленного его распада.

7.3. БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛИ

Термином «опухолевые маркеры» обозначают соединения, обнаруживаемые в биологических жидкостях онкологических больных и синтезируемые либо раковыми клетками, либо клетками нормальных тканей в ответ на инвазию опухоли. Маркерами опухоли могут быть различные белки (ферменты, гормоны, антигены — внутриклеточные или ассоциированные с поверхностными мембранами) и метаболиты, концентрация которых в среде коррелирует с массой опухоли, с ее пролиферативной активностью и иногда со степенью злокачественности. Появление маркеров обусловлено особенностями метаболизма раковой клетки и, в частности, аномальной экспрессией ее генома. В результате опухоль может утратить некоторые изоэнзимы, присутствующие в гомологичных нормальных тканях, и, напротив, продуцировать изоформы, характерные для ткани только в период эмбрионального развития. В опухоли может меняться активность лизосомальных и мембраносвязанных ферментов, могут синтезироваться эктопические изоэнзимы и гормоны (см. выше). Необходимо, однако, подчеркнуть, что ни в опухолевых клетках, ни в биологических жидкостях онкологических больных не обнаружены такие соединения, которые были бы характерны только для опухоли и не обнаруживались бы и в нормальных тканях на тех или иных стадиях их развития.

Современные методы позволяют выявить опухолевые маркеры при концентрации последних от одного до нескольких фемтамолей (10^{-15} моль) в 1 мл сыворотки (величина самой опухоли при этом равна или превышает 1 г). Комбинирование разных тестов позволяет значительно повысить чувствительность определения, что дает возможность следить за ходом заболевания и эффективностью лечения.

Опухолевые маркеры можно подразделить на две основные группы: 1) продуцируемые самой опухолью и 2) ассоциированные с опухолью (их появление обусловлено опухолевым процессом как таковым независимо от того, какой тканью они продуцируются).

7.3.1. Маркеры, продуцируемые опухолью

К этой группе относят продукты самих опухолевых клеток: дифференцировочные антигены лимфоцитов, онкофетальные

антигены (раково-эмбриональный антиген и альфа-фетопротеин), плацентарные белки (хорионический гонадотропин, плацентарная щелочная фосфатаза) и некоторые другие. Ниже приведена краткая характеристика наиболее важных маркеров этой группы.

Альфа-фетопротеин — эмбриональный белок с молекулярной массой 69000, открытый Г. И. Абелевым в 1963 г. в сыворотке взрослых мышей с гепатомой (у здоровых животных не обнаруживается). Сходен с альбумином и выполняет его функции на эмбриональной стадии развития. Отличается от альбумина тем, что содержит небольшое количество ненасыщенных жирных кислот. Повышение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови может служить указанием на гепатоцеллюлярный рак.

Раково-эмбриональный антиген — гликопротеид с молекулярной массой 200 000, обнаруживаемый на мембранах опухолевых клеток; синтезируется и секретируется клетками кишки эмбриона и некоторыми злокачественными клетками. Основным органом, где раково-эмбриональный антиген метаболизируется, является печень. Повышение его содержания отмечено у значительной части больных раком толстой кишки, поджелудочной железы, молочной железы и легкого. Повышение содержания антигена в сыворотке коррелирует с числом клеток опухоли, синтезирующих этот маркер, но не с величиной опухоли; нередко указывает на плохой прогноз заболевания.

Тканевой полипептидный антиген (ТПА) — полидисперсное соединение с молекулярной массой 20000—45000, в высокой концентрации содержится в тканях эмбриона. В опухолевой клетке локализуется на плазматической мембране и в эндоплазматическом ретикулуме, продуцируется пролиферирующими клетками и обнаруживается практически во всех опухолевых тканях. Значительное повышение содержания его отмечено при раке мочевого пузыря, предстательной железы и почек.

Хорионический гонадотропин — гликопротеид молекулярной массой 45000. В норме синтезируется и секретируется интерстициальными клетками хориона. При опухолях трофобласта содержание маркера в сыворотке коррелирует с массой опухолевых клеток. Содержание хорионического гонадотропина в крови может иметь прогностическое значение.

7.3.2. Маркеры, ассоциированные с опухолью

Маркеры этой группы продуцируются как клетками самой опухоли, так и тканями организма, непосредственно ею не затронутыми. К ним относятся белки острой фазы воспаления, ферритин, некоторые ферменты, иммунные комплексы.

Белки острой фазы — соединения, синтез которых неспецифически повышается в ответ на разнообразные патологические процессы (воспаление, повреждение, злакачественные новообра-

зования). Это гликопротеиды, синтезируемые клетками печени. Их повышенная продукция при опухолевом росте может быть вызвана либо секретируемыми опухолью ростовыми факторами, либо вторичным воспалением. К числу белков острой фазы воспаления относятся церулоплазмин, гаптоглобин, α2-глобулины, С-реактивный белок и некоторые другие.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — один из важнейших ферментов углеводного обмена, представленный 5 изоформами (тетрамеры субъединиц **Н** и **М**, кодируемых разными генами). Разным нормальным тканям присуща определенная индивидуальность в отношении изоформ ЛДГ. При различных онкологических заболеваниях отмечено повышение активности ЛДГ в сыворотке крови, причем при некоторых формах преобладает **М**-субъединица, тогда как при других — **Н**-субъединица.

Креатинкиназа — фермент, поддерживающий оптимальные концентрации АТФ и АДФ в клетке, представлен 4 изоформами. Молекулярная масса фермента 40000. Повышение концентрации креатинкиназы в сыворотке крови отмечается чаще всего у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В силу ряда очевидных причин онкологические исследования находятся сегодня на самом переднем крае биологии. Именно в этой области были сделаны фундаментальные открытия, значительно продвинувшие нас в понимании не только того, как нормальная клетка трансформируется в опухолевую, но и как вообще функционирует живая клетка, как устроен ее геном, каковы механизмы его эволюции. Прогресс в теоретическом плане, таким образом, очевиден.

Менее существенны, однако, достижения в прикладной области, если понимать под этим практические меры борьбы со злокачественными новообразованиями. Не удалось пока выявить такие биохимические особенности, специфические для опухолевых клеток, которые позволили бы, с одной стороны, идентифицировать процесс на самых ранних, еще доступных лечению стадиях его развития и, с другой стороны, найти ту «магическую пулю», которая избирательно поражала бы злокачественные клетки, не затрагивая нормальные. Более того, высказываются весьма аргументированные соображения о том, что такой универсальный и специфический для разных опухолей биохимический признак не существует вовсе. Принимая это во внимание, можно полагать, что дальнейшие усилия исследователей будут сосредоточены на анализе биохимических особенностей конкретных форм опухолей, а также на поиске путей коррекции нарушенного гомеостаза. Быстрый прогресс в данной области, включающий, в частности, разработку принципиально новых, основанных на генетической инженерии, методов лечения, позволяет надеяться на ощутимые практические достижения уже в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ленинджер А. Биохимия. М., 1974.
2. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М., 1975.
3. Хесин Р. Б. Непостоянство генома. М., 1985.
4. Албертс Б., Брей Д., Люис Д. и др. Молекулярная биология клетки. Т. 1—3. М., 1986.
5. Pitot H. C. Fundamentals of Oncology. N. Y., 1981.
6. Busch H., Yeoman L. C. Tumor markers // Methods in Cancer Research. V. 19, 20. N. Y., 1982.

Глава 8

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Физиологические и биохимические механизмы, лежащие в основе нервно-психических болезней человека, отличаются чрезвычайным многообразием и сложностью. Процессы, обуславливающие те или иные заболевания, выяснены еще в весьма недостаточной степени, существующие гипотезы часто противоречивы, а результаты экспериментальных исследований нередко не соответствуют друг другу. В задачу настоящего руководства не входит подробный анализ всех фактов и гипотез в этой области, поэтому ограничимся рассмотрением основных клинических и патофизиологических проявлений нервно-психических заболеваний и тех главных нарушений нейрохимических процессов, которые, по современным представлениям, могут лежать в их основе.

Под понятием «психические болезни» имеются в виду болезни головного мозга человека, проявляющиеся расстройствами психики с самыми разнообразными признаками, включающими бред, галлюцинации, нарушения в эмоциональной сфере, выпадение или ослабление психической деятельности, а также общие изменения личности. В процессе развития психических заболеваний нарушается адекватная реакция человека на внешние воздействия, причем это нарушение может выражаться в самых различных формах — от полного ступора и ареактивности до гипервозбудимости. При некоторых заболеваниях (маниакально-депрессивный или циркуляторный психоз) фазы депрессии сменяются периодами повышенной возбудимости и реактивности на внешние воздействия. В отличие от собственно психических нервные заболевания могут не сопровождаться расстройствами психики, а проявляться в нарушении двигательных функций (параличи, дискинезия, судороги и т. д.). Однако между этими группами заболеваний не всегда можно провести четкую границу, так как нарушения психической деятельности часто сопровождаются двигательными расстройствами и наоборот. Кроме того, в основе обоих типов болезней часто могут лежать одни и те же или во всяком случае схожие нейрохимические нарушения.

В некоторых классификациях психические заболевания разделяются на две основные группы: болезни, при которых современными методами обнаруживается органическое поражение головного мозга, т. е. выявляется материальный субстрат пато-

логического процесса, и болезни, при которых таких поражений мозга обнаружить не удается. При этом, по мнению представителей некоторых, в частности, неофрейдистских школ, материального субстрата таких заболеваний может вообще не существовать. На самом деле, однако, невозможность обнаружить в настоящее время субстратные изменения при том или ином заболевании еще не доказывает их отсутствие.

Изначальные причины возникновения психических заболеваний могут лежать как вне, так и внутри самого мозга. В первом случае болезнь может быть вызвана черепномозговой травмой, общим инфекционным процессом, болезнями внутренних органов. Сюда же следует отнести заболевания, связанные с острым или хроническим воздействием нейротропных ядов, например алкоголизм, наркомании и токсикомании. Во втором случае изменения психики человека бывают обусловлены эндогенными нарушениями обмена химических регуляторов работы мозга. К их числу в первую очередь принадлежат генетические или эпигенетические сдвиги, которые приводят к недостаточному или избыточному синтезу определенных медиаторов, нейромодуляторов или нейрогормонов. Результат таких генетических нарушений может проявляться как на начальных стадиях развития организма, так и в более позднем возрасте.

В действительности, однако, деление психических заболеваний на экзо- и эндогенные часто довольно затруднительно, так как в основе многих из них лежит тесное переплетение внешних и внутренних факторов. Первые часто могут служить провоцирующими агентами при наличии «готовности». обусловленной внутренними причинами.

Конечным звеном, определяющим характер патологического процесса, в большинстве случаев является нарушение нормального функционирования той или иной нейрохимической системы или группы систем. Конкретные нарушения могут быть связаны с недостаточностью или избыточностью синтеза нейрохимического регулятора или нескольких регуляторов, изменением скорости их распада или обратного захвата в пресинаптическую терминаль, модификацией рецептирующих структур и т. д. При этом исходные причины таких нарушений могут быть самыми различными — от механических повреждений или дефицита кровоснабжения клеток до изменений в геноме, вызывающих сдвиги в синтезе этих веществ или рецепторных белков.

Весь спектр нейрохимических изменений, лежащих в основе конкретного заболевания, обнаружить чрезвычайно трудно, часто вообще невозможно. Причина в том, что сдвиги в структуре и концентрациях определяющих факторов могут быть крайне малыми и к тому же локализованными в определенных небольших по объему участках мозга; они часто бывают нестабильными, зависящими от многих эндогенных и экзогенных воздействий. Все же к настоящему времени установлены основные ней-

рофизиологические и нейрохимические системы, чьи изменения могут лежать в основе целого ряда нервно-психических патологий.

Рассмотрим главные особенности функционирования таких систем.

8.1. ОСНОВНЫЕ МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Одно из первостепенных значений в медиаторных процессах головного мозга играет система биогенных аминов. Биогенными аминами называют три медиатора, играющие принципиальную роль в регуляции функций ЦНС: норадреналин (β-оксидиоксифениламин), дофамин (диоксифенилаланин) и серотонин (5-гидрокситриптамин). Все они являются продуктами декарбоксилирования аминокислот: норадреналин и дофамин, объединяемые под общим названием катехоламинов, — тирозина, а серотонин — триптофана (рис. 8.1; 8.2).

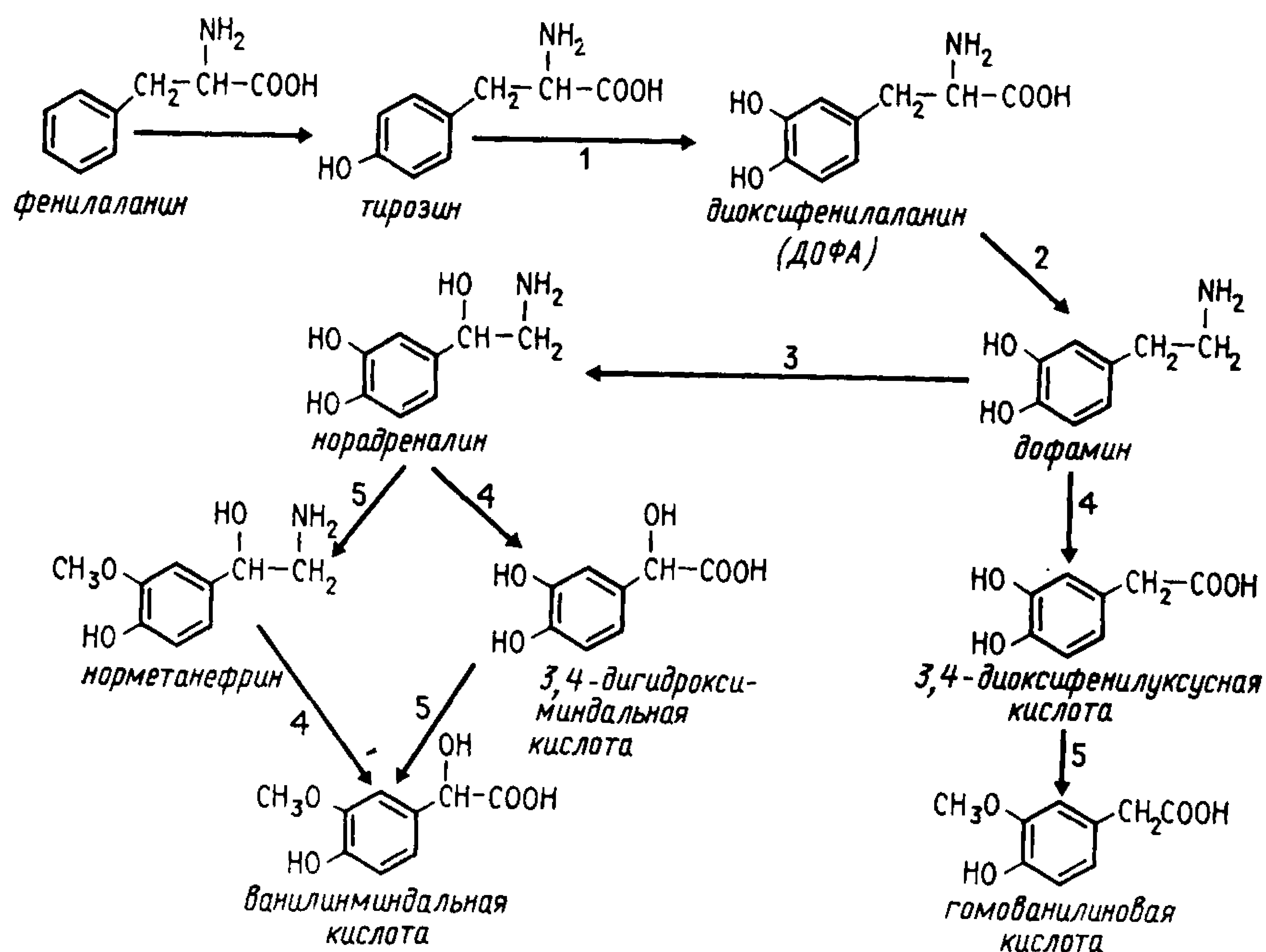


Рис. 8.1. Схема основных путей биосинтеза и метаболизма катехоламинов. *1* — тирозингидроксилаза, *2* — ДОФА-декарбоксилаза, *3* — дофамин-β-гидроксилаза, *4* — моноаминооксидаза, *5* — катехол-О-метилтрансфераза

Синтез биогенных аминов довольно строго локализован в определенных участках мозга и сосредоточен в ядрах его стволовой части. Значительная часть нейронов, синтезирующих дофамин, расположена в черной субстанции (substantia nigra),

норадреналин — голубом пятне (locus coeruleus), а серотонин — в ядрах шва (nuclei raphe). Аксоны этих клеток направляются в самые различные области мозга, в том числе в его высшие отделы. Плотность синаптических окончаний соответствующих аксонов в той или иной части мозга определяет среднее содержание в ней соответствующего медиатора. При этом концентрация биогенного амина в мозгу может меняться в зависимости как от интенсивности функционирования системы (частоты прихода нервных импульсов и интенсивности освобождения медиатора), так и от скорости распада аминов и их обратного захвата в синаптическую терминаль.

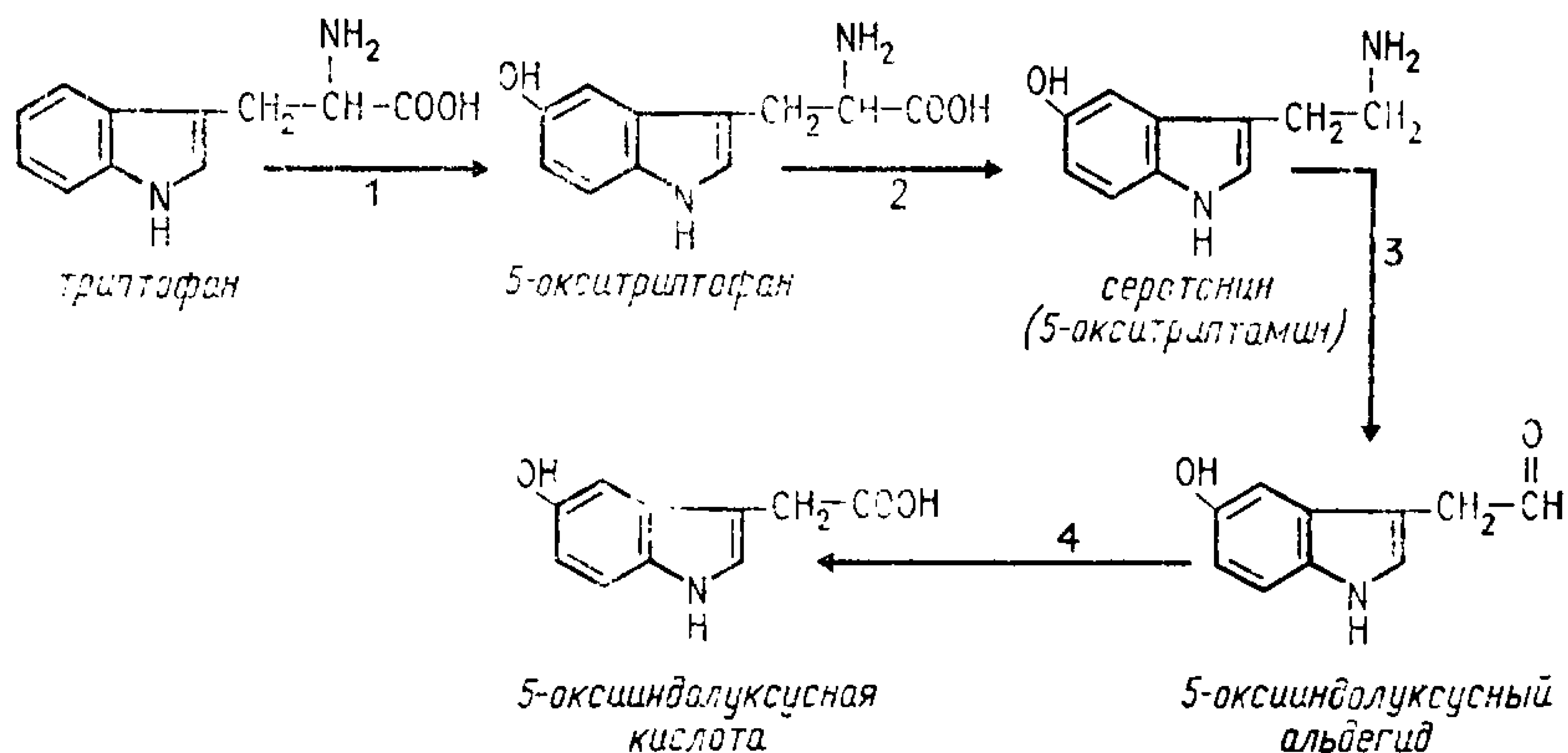


Рис. 8.2. Схема основных путей биосинтеза и метаболизма серотонина. *1* — триптофангидроксилаза, *2* — 5-окситриптофандекарбоксилаза, *3* — моноаминооксидаза, *4* — альдегиддегидрогеназа

Норадреналин- и серотонинергические окончания имеют широкое представительство в соответствующих отделах мозга (рис. 8.3). Наибольшее содержание норадреналина обнаруживается в гипоталамусе и ретикулярной формации среднего мозга, серотонина — в миндалевидном комплексе, мамиллярных телах, области вентральной покрышки и некоторых отделах гипоталамуса. Локализация дофаминсодержащих нервных окончаний оказывается значительно более узкой. Основное их количество сосредоточено в области неостриатума — бледного шара и хвостатого ядра. К нейтронам этих ядер подходят волокна от клеток черной субстанции, несущие в основном тормозные влияния. В свою очередь аксоны этих нейронов идут в обратном направлении. Эта так называемая нигро-стриатумная система играет, как будет показано далее, значительную роль в регуляции двигательных и психических реакций. В коре больших полушарий и мозжечке аминергические нервные окончания представлены в небольшом количестве.

После выброса из синаптических терминалей биогенные амины частично захватываются обратно в терминаль и могут быть

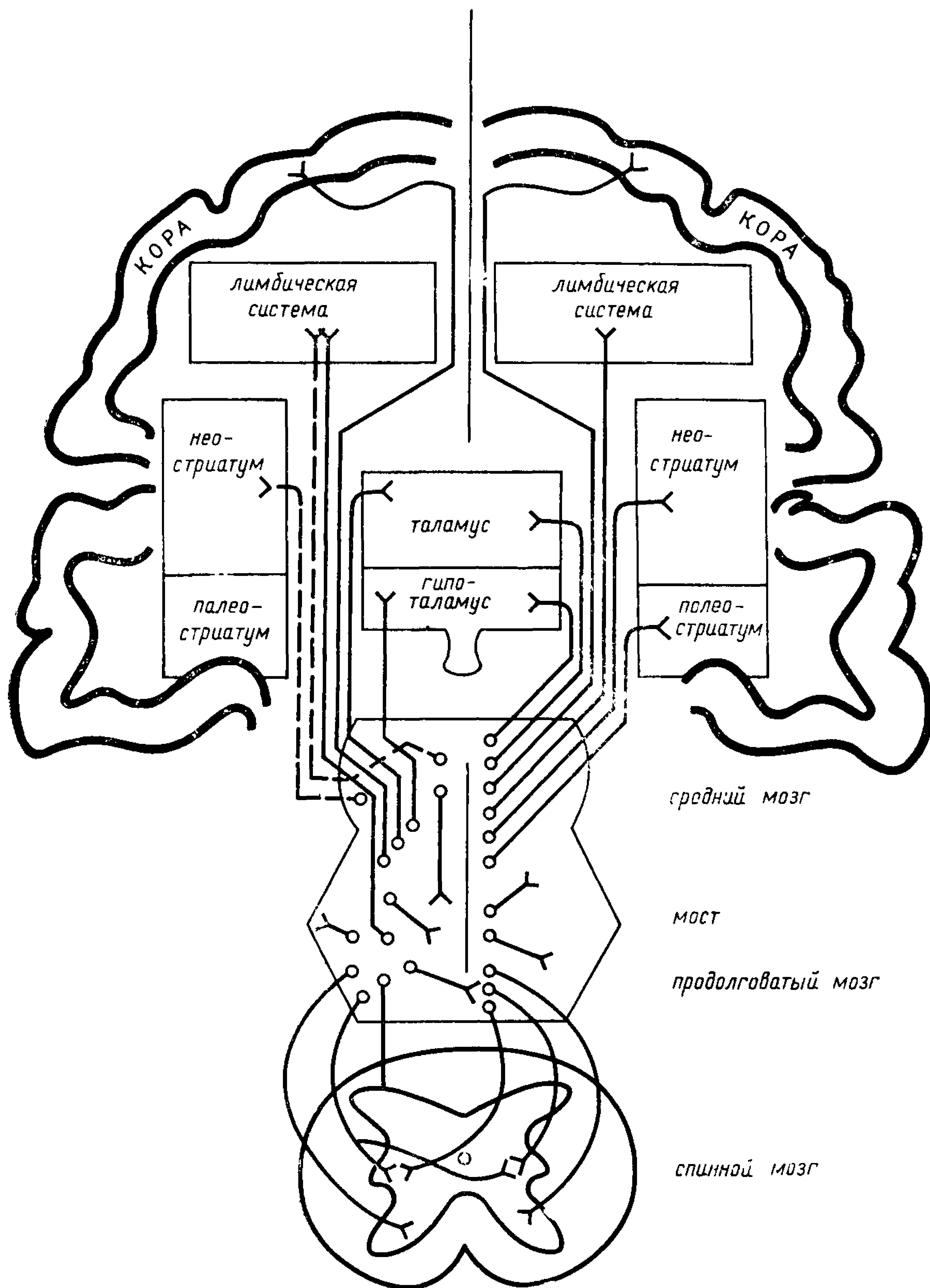


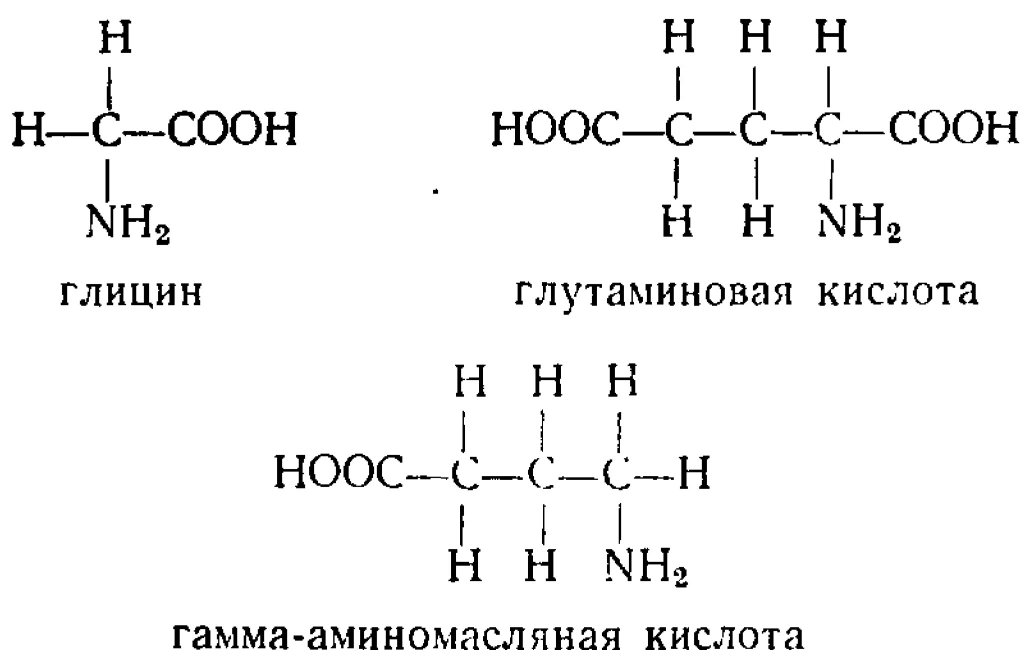
Рис. 8.3. Принципиальная схема моноаминовой нейромедиации в центральной нервной системе (по Fuxe, 1967. На левой половине схемы мозга показаны пути влияния норадреналина (○—<) и дофамина (○——<) на правой — серотонина (○ —<)

использованы повторно. Остальная часть освободившихся медиаторов разрушается с помощью ферментов — катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминооксидаз (МАО) (см. рис. 8.1, 8.2).

Катехоламин- и серотонинергические системы выполняют в ЦНС многочисленные функции: участвуют в регуляции двигательной активности, эмоциональных реакциях, процессах памяти, механизмах сна и бодрствования и др. Нарушения деятельности этих систем играют, как мы увидим, ведущую роль в патогенезе нервно-психических заболеваний.

Ацетилхолин, также чрезвычайно распространенный как в мозгу, так и в периферических системах организма медиатор не имеет такой пространственноограниченной локализации своего синтеза, как биогенные амины. В головном мозгу он главным образом выполняет функции медиатора интернейронов, обеспечивающих переключение воздействий стволовой части на кору больших полушарий. Ацетилхолин в значительном количестве содержится в стриатуме, где служит функциональным антагонистом дофамина. Ацетилхолин образуется путем ацетилирования холина, катализируемого холинацетилазой, и после освобождения из пресинаптических окончаний быстро разрушается специфическим ферментом холинэстеразой. С нарушениями холинергической иннервации связывают некоторые формы старческого слабоумия, в частности болезнь Альцгеймера.

Роль медиаторов в головном мозгу могут выполнять некоторые аминокислоты:



Распространенным медиатором, осуществляющим передачу межнейронных возбуждающих воздействий, является глутаминовая кислота. Рецепторы глутаминовой кислоты — образования сложные и неоднородные — играют роль во многих центральных процессах, в частности в механизмах памяти. Помимо медиаторных, глутаминовая кислота осуществляет другие функции. Так, имеются сведения, что она способствует стабилизации содержания в клетках ионов калия, связывает выделяющийся в результате метаболических процессов аммиак.

При декарбоксилировании глутаминовая кислота превращается в гамма-аминомасляную (ГАМК), которая также является распространенным медиатором, но в отличие от своего предшественника выполняет тормозные функции. Функционирование ГАМК тесно связано, в частности, с нигро-стриатумной системой: она в значительном количестве содержится в черной субстанции. В эксперименте ингибирование глутаматдекарбоксилазы, превращающей глутаминовую кислоту в ГАМК, приводит к увеличению двигательной активности и судорогам животного. Наоборот, при повышении содержания ГАМК в мозгу возникает атаксия, снижается двигательная активность и повышается судорожный порог. Ингибиторы ГАМК-ергических рецептов (пикротоксин) являются судорожными ядами.

Среди аминокислотных медиаторов следует еще упомянуть глицин, содержащийся в основном в спинном мозгу. Глицин также выполняет тормозные функции и введение его специфических ингибиторов, например стрихнина, приводит к развитию генерализованных судорог.

Чрезвычайно важная роль в осуществлении и регуляции мозговых медиаторных процессов принадлежит большой группе соединений, называемых нейропептидами, или регуляторными пептидами. Нейропептиды могут служить медиаторами, образуя самостоятельные пути, а также сосуществовать в пресинаптических окончаниях с «классическими» медиаторами, модулируя их деятельность и иногда в несколько десятков раз усиливая их активность.

Среди нейропептидов в патогенезе нервно-психических заболеваний наиболее исследована роль так называемых эндогенных опиоидов — эндорфинов и энкефалинов. Эти соединения имеют в мозгу специфические рецепторы и выполняют, в частности, функции эндогенных обезболивающих агентов. Помимо этого, они могут участвовать в регуляции двигательной активности, терморегуляции, адаптации к стрессовым факторам и др. Кроме того, введение эндогенных опиодов может вызывать эйфорию и ощущение удовольствия, что дает основание относить их к факторам внутреннего подкрепления, или медиаторам вознаграждения. Предполагается, что нарушение процессов подкрепления может играть роль в возникновении эмоциональных расстройств и шизофрении.

Показано, что эффекты опиоидных пептидов могут реализовываться не только через их специфические рецепторы, но и благодаря их функциональным связям с моноаминами. Так, блокаторы рецепторов дофамина уменьшают активирующий эффект энкефалинов на двигательную активность животных, а метэнкефалин в свою очередь усиливает поведенческие эффекты диоксифениламина. Доказано влияние энкефалинов на освобождение дофамина, норадреналина и серотонина из пресинаптических окончаний.

Особую группу рецепторных образований в мозгу составляют бензодиазепиновые рецепторы (или рецепторы диазепама), с которыми связано действие значительной части транквилизаторов — психотропных средств, избирательно подавляющих чувство страха, напряженности, тревоги и беспокойства. Класс транквилизаторов, известный под названием бензодиазепины, получен сравнительно давно. Впоследствии были выявлены рецепторы этих соединений в головном мозгу. Долгое время не была известна физиологическая роль этих рецепторов и было не ясно, какие эндогенные соединения обладают способностью связываться с ними. Затем обнаружили, что эти рецепторы являются частью рецепторов ГАМК или самостоятельным рецептором, прочно с ним связанным. Наконец, удалось выделить часть эндогенных лигандов этих рецепторов, часть которых оказалась пептидами (большой пептид эндозепин, состоящий примерно из ста аминокислот, и его фрагменты), а другие — непептидными соединениями из группы так называемых β-карболинов. Эти соединения оказывают на поведение животных действие, обратное эффекту ГАМК: беспокойство, проявления страха, конфликтные реакции. С активностью этих веществ связывают соответствующие невротические расстройства у людей. Что касается бензодиазепинов, то, как было выяснено, они являются блокаторами рецепторов эндозепинов, ослабляющими действие последних, и кроме того, по-видимому, увеличивают сродство ГАМК к ее рецепторам.

Рассмотрим некоторые наиболее распространенные и достаточно исследованные нервно-психические заболевания, обсудив возможные биохимические и физиологические механизмы их патогенеза. Вначале остановимся на заболеваниях, вызванных хроническим попаданием в организм нейротропных агентов, приводящих к длительным и стойким изменениям в функционировании ЦНС. К таким заболеваниям относятся в первую очередь наркомании.

8.2. НАРКОМАНИИ

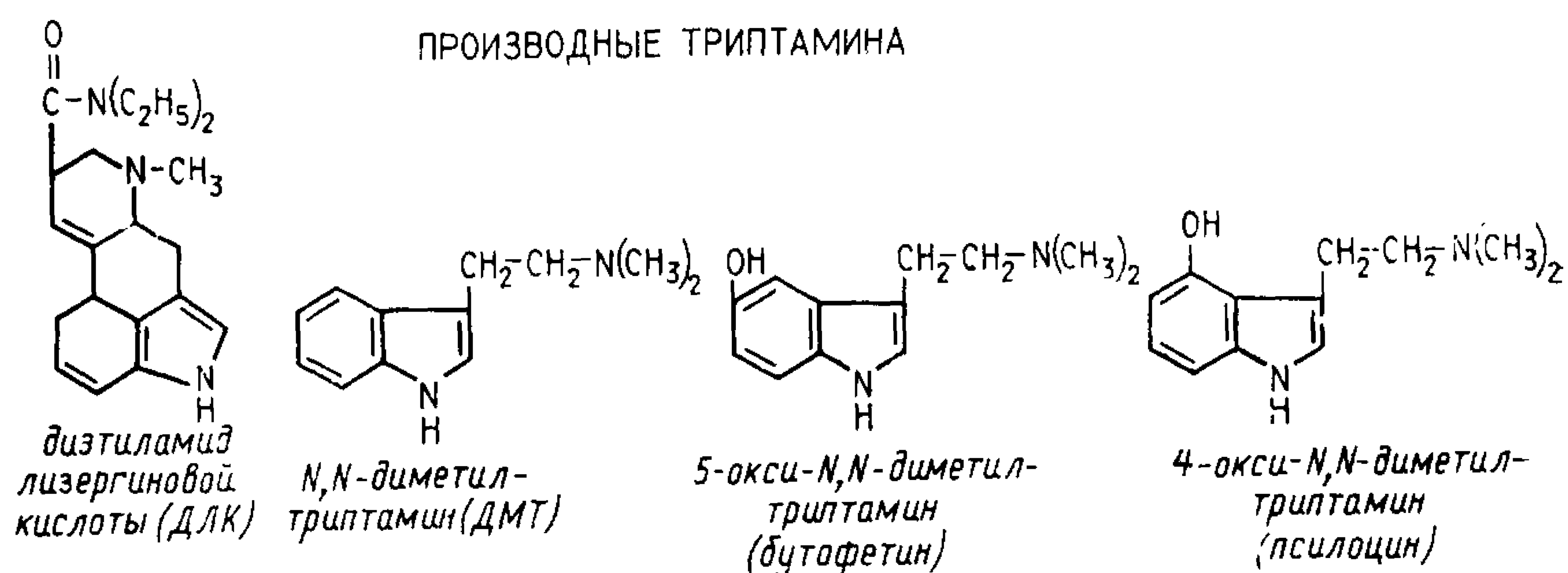
С глубокой древности было известно, что плоды, стебли и листья некоторых растений могут вызывать обратимые изменения психики человека. Впоследствии из этих растений были выделены активные соединения, введение которых в сравнительно малых дозах приводит к нарушениям в эмоциональной, перцептивной и психической сферах, длящимся обычно в течение нескольких часов. Когда стало известно химическое строение этих соединений, они были получены синтетически.

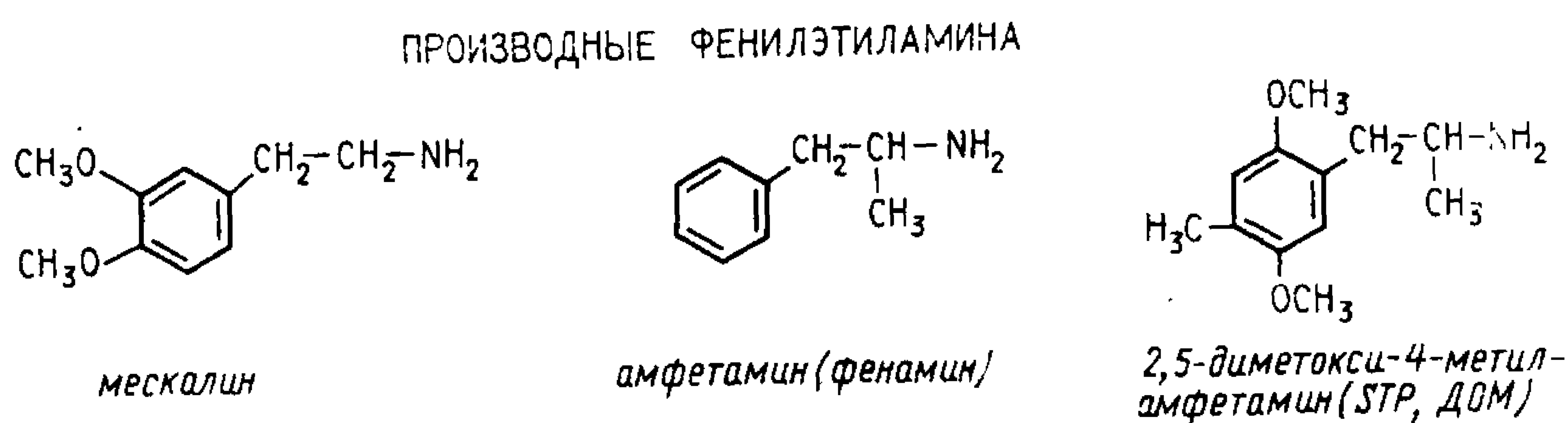
В настоящее время известно большое количество таких веществ, объединяемых под различными названиями: наркотики [1],

[1] В отечественной литературе под наркотиками понимают препараты, внесенные в специальный список Минздрава СССР.

галлюциногены, фантастики, психотомиметики, психодислептики. Эти соединения являются частью более обширной группы психоактивных средств, куда помимо них входят нейролептики (средства, подавляющие возбуждение), транквилизаторы (успокаивающие и снимающие чувство страха), аналептики (оказывающие возбуждающий и антидепрессивный эффект). Единой классификации психотомиметиков, удовлетворяющей всех исследователей, до сих пор не существует. Однако исходя из их химического строения можно выделить основные группы наиболее часто используемых и исследуемых в лабораториях препаратов.

К первой группе можно отнести психотомиметики — производные триптамина (рис. 8.4), среди которых наиболее известен диэтиламид лизергиновой кислоты — ДЛК (LSD-25). Его отли-





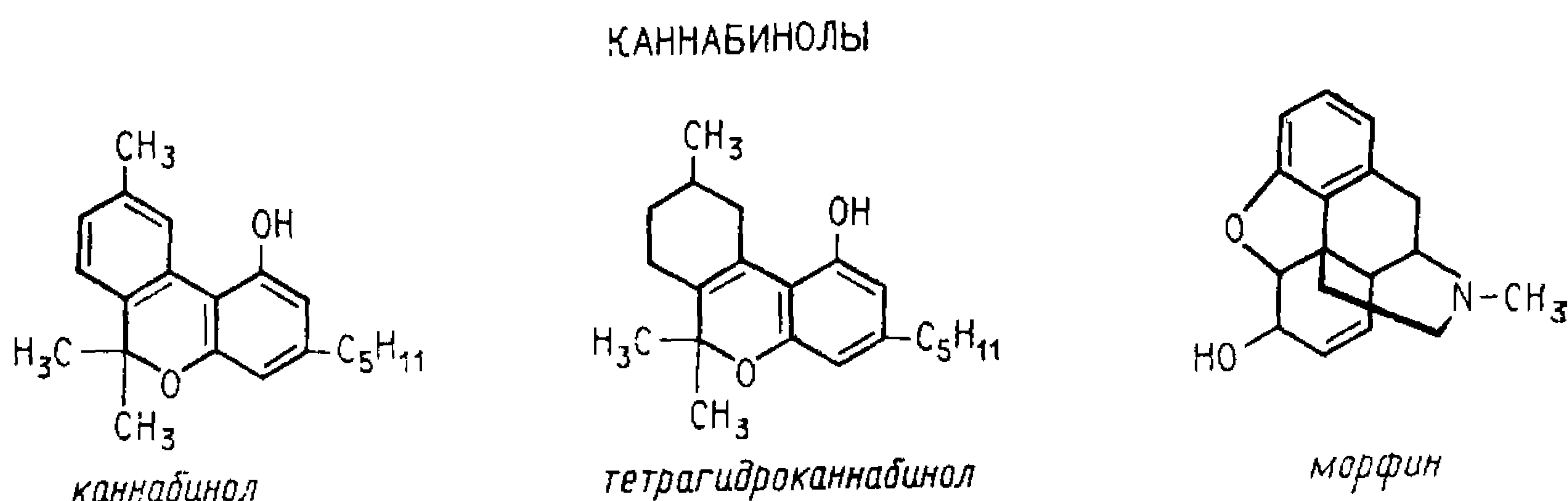


Рис. 8.4. Химическая структура основных психотомиметиков.

чительной особенностью является чрезвычайно высокая активность, благодаря которой он уже в крайне малых дозах (от 0,001 мг/кг) вызывает значительные изменения в восприятии окружающей обстановки и эмоциональной сфере. Другие соединения этой группы обладают меньшей активностью, их пороговые дозы для появления психических изменений составляют 1—10 мг/кг.

Вторую группу составляют соединения, родственные фенилаланину и образующиеся, как и в предыдущем случае, путем декарбоксилирования аминокислоты (см. рис. 8.4). Среди них имеются менее (мескалин) и более (STP) активные, но все они значительно уступают по силе действия ДЛК.

При приеме соединений этих групп вначале развивается чувство слабости, головокружение, ощущение изменения температуры. Затем появляются психические расстройства — аффективные нарушения, галлюцинации, расстройство сенсорного синтеза и, наконец, обычно при использовании больших доз — бредовые идеи. Галлюцинации бывают чаще всего зрительные, проявляются в появлении фантастических образов и искажении реально воспринимаемых. Предметы меняют очертания, размеры, окраску. Характерно, что при действии психотомиметиков этих групп чаще всего сохраняется ориентация личности в окружающей обстановке. Человек в таком состоянии способен поддерживать контакт с другими людьми, отвечать на вопросы и описывать свои ощущения. В некоторых случаях, однако, возникают аффективные расстройства негативного характера, которые могут привести к непредсказуемым изменениям поведения. Длительность психических расстройств обычно составляет до десяти часов, но в отдельных случаях может быть значительно больше.

Аналогичную клиническую картину вызывают каннабинолы, которые составляют активную часть гашиша — смолы, листьев и побегов индийской конопли (см. рис. 8.4). При приеме гашиша (чаще всего в виде курения) вначале возможно появление чувства страха, затем наступает психическое расслабление, благодушие. При больших дозах возможно появление галлюцинаций, нарушение адекватной реакции на внешние воздействия.

Особую группу психодислептиков образуют производные морфина — соединения, выделенного из сока опиумного мака (см. рис. 8.4). Морфин является мощным болеутоляющим средством, широко используемым в клинике. Применение его в качестве наркотика основано на том, что через 5—7 минут после его приема наступает состояние общей умиротворенности, чувство приятного тепла, появляются положительно оцениваемые иллюзорные ощущения. Морфиноподобные соединения применяются как в виде чистых химических веществ, среди которых наиболее активен героин (диацетилморфин), так и в составе природных субстанций (сок опиумного мака и др.), которые часто представляют собой смесь различных алкалоидов.

При регулярном употреблении наркотиков может развиться синдром наркотической зависимости, или наркомания. Различают психический и физический типы зависимости. Под первым понимают состояние, при котором наркотическое средство, по выражению Н. Б. Эдди, вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения лекарственного средства для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта. Физической зависимостью называется «адаптивное состояние, которое проявляется интенсивными физическими расстройствами, когда прекращается введение соответствующего средства». Эти расстройства, т. е. синдром абстиненции, представляют собой комплекс специфических симптомов и признаков психического и физического свойства, которые характерны для действия каждого вида наркотика.

Механизм действия наркотиков, по распространенному мнению, состоит в имитации процессов так называемого внутреннего подкрепления. Как известно, чувство удовлетворения может быть вызвано действием некоторых гуморальных факторов на определенные структуры ЦНС. Об этом свидетельствуют эксперименты с самовведением веществ в желудочки мозга. Так, крыса с вживленным в мозг капиллярами, имеющая возможность нажатием педали инъецировать себе раствор одного из предлагаемых веществ, быстро переходит от беспорядочного нажатия разных педалей к предпочтительному самовведению довольно узкого круга веществ. На основании таких экспериментов были выделены вещества, которые можно отнести к категории предпочитаемых. Из эндогенных соединений к ним принадлежат опиоидные пептиды (β-эндорфин, энкефалины) и нейротензин. Биогенные амины также участвуют в механизмах внутреннего подкрепления. Об этом свидетельствует наличие зон, расположенных по ходу норадренергических и серотонинергических путей, самораздражение которых вызывает чувство удовольствия.

С этой точки зрения, механизм действия наркотиков состоит в подмене внешним химическим агентом естественного внутреннего химического вознаграждения. В обычных условиях вещества, вызывающие приятные ощущения, выделяются тогда, когда обстановка действительно благоприятна, и служат сигналом о том, что вокруг и внутри организма «все в порядке». Психотомиметики вызывают чувство удовлетворения, не оправданное ситуацией. Другими словами, организм получает удовольствие, не имея на него права.

Легко заметить, что психотомиметические производные триптамина и фенилэтиламина по структуре молекулы сходны соответственно с серотонином и катехоламинами и могут подменять их в ряде нейрохимических, в частности синаптических, процессов. Аналогично экзогенные опиаты — морфин и родственные ему вещества, взаимодействуют с теми же типами ре-

цепторов мозга, что и опиоидные нейропептиды. Действие наркотиков на ЦНС значительно более массированно, чем действие их эндогенных аналогов, так как они обычно достигают соответствующих рецепторов в существенно больших дозах и действуют в течение более длительного времени из-за их стабильности.

Механизмы развития наркотической зависимости до настоящего времени окончательно не выяснены. Не исключено, что в результате регулярного взаимодействия рецепторов с несвойственными для них лигандами происходит их структурная перестройка, в результате которой они не могут уже нормально взаимодействовать с эндогенными агентами. При этом нарушается течение нейрохимических процессов, в частности, механизмы внутреннего подкрепления уже не могут быть обеспечены с помощью естественных химических регуляторов. Наркотическая зависимость является практически необратимой и сохраняется обычно пожизненно. Если больной после многолетнего перерыва возобновляет прием наркотика, симптомы наркомании возвращаются гораздо быстрее, чем при первоначальном развитии зависимости. Это заставляет предполагать, что в механизмах наркомании участвуют какие-то очень устойчивые реакции, сходные с теми, которые обуславливают пожизненные формы памяти. В этом случае не исключено вовлечение иммунологических процессов.

К разновидности наркоманий с определенными оговорками можно отнести и алкоголизм. Однако специфика и особая распространенность этой патологии побудила выделить описание ее механизмов в особую главу.

От заболеваний, вызванных нейротропными экзогенными агентами, перейдем к тем болезням, причина которых лежит внутри самого организма. В первую очередь рассмотрим возможные механизмы достаточно распространенного и интенсивно изучаемого, хотя еще далеко не понятого заболевания — шизофрении.

8.3. ШИЗОФРЕНИЯ

Шизофренией (от латинских слов shizo — разделять, раскалывать и phren — ум) называют психическое заболевание, проявляющееся в снижении эмоциональной и психической активности, нарушениях процессов мышления при сохранении некоторых интеллектуальных способностей, в частности памяти. В некоторых случаях болезнь сопровождается бредом, галлюцинациями и кататонией. Протекание заболевания может быть непрерывным или приступообразным.

Шизофрения считается самым распространенным психическим заболеванием: по данным зарубежных авторов, ей подвержено в среднем около 0,5% взрослого населения, а в небольших, генетически замкнутых регионах — до 1%. На самом

деле это число может быть и бо́льшим, так как при слабой выраженности заболевания больные не обращаются к врачу, а окружающие считают их лишь странными и чудаковатыми.

Не вызывает сомнения тот факт, что заболевание шизофренией до некоторой степени обусловлено генетическими факторами, однако зависимость между наследственностью и заболеваемостью носит довольно сложный характер. С одной стороны, наличие гомозиготности по генам, определяющим предрасположение к шизофрении, увеличивает вероятность проявления болезни в ряде поколений. Однако с другой стороны, заболевание встречается реже, чем можно было бы предположить на основании генетического анализа. Очевидна также значимость внешних факторов для развития болезни (психические травмы, социальные воздействия и др.). В настоящее время считается, что шизофрения обусловливается комплексом факторов, куда входят как генетические, так и факторы внешней среды. При этом первые могут быть связаны с различными группами генов, как независимых от остальных, так и функционирующих во взаимодействии с другими генами и факторами среды.

Является общепризнанным, что заболевание шизофренией сопровождается нарушениями ряда биохимических процессов в организме. Впервые подобные гипотезы были основаны на обнаружении особенностей биологического действия жидкостей (крови, мочи, спинномозговой жидкости), взятых у больных, на различные тест-объекты. В скором времени обратили внимание на то, что психотомиметики, вызывающие симптомы, подобные тем, которые имеют место при шизофрении, обладают структурным сходством с нейромедиаторами.

Причиной психических нарушений может быть как изменение содержания медиаторов в целом мозгу или в определенных его отделах, так и активация нетрадиционных путей их метаболизма, в результате чего могут образовываться соединения, обладающие психотомиметической активностью. К настоящему времени наиболее убедительные из полученных данных касаются катехоламинов, в особенности дофамина. Материалы, полученные при посмертном исследовании мозга шизофреников, свидетельствуют о повышении содержания дофамина в височной доле, преимущественно в левой миндалине. Свидетельством в пользу участия этого соединения в патогенезе шизофрении служат также данные о том, что введение его предшественников (диоксифенилаланин) и веществ, усиливающих его освобождение из пресинаптических окончаний (амфетамин), может вызывать психотические состояния, очень близкие к шизофрении. Кроме того, известно, что специфические ингибиторы дофаминергических рецепторов (галоперидол) являются активными антипсихотическими средствами.

На основании этих материалов была сформулирована дофаминовая гипотеза происхождения шизофрении, согласно которой в мозгу больных в результате усиленного синтеза или не-

достаточного распада дофамина образуется избыточное количество этого медиатора. Однако прямых доказательств этой гипотезы до настоящего времени не получено. В мозгу не было обнаружено снижения содержания дофамин-β-гидроксилазы и изменений уровня гомованилиновой кислоты. Кроме того, остается неясным, является ли изменение содержания дофамина в мозгу первопричиной заболевания или следствием возникшего патологического процесса. Наконец, надо учитывать тот факт, что больные шизофренией, как правило, подвергаются интенсивной терапии, связанной с приемом нейролептиков, чем и могут быть вызваны изменения, обнаруживаемые при последующем посмертном исследовании.

Многочисленные данные дают основание полагать, что в мозгу шизофреников, помимо изменения содержания медиаторов, могут возникать структурно близкие к ним соединения, обладающие психотомиметической активностью. Так, не исключено, что при снижении активности моноаминооксидазы происходит не только накопление биогенных аминов, но и их превращения по метаболическим путям, мало используемым в нормальном организме. В частности, при блокаде МАО может осуществляться окисление катехоламинов по так называемому хиноидному пути с образованием веществ, обладающих психотомиметическим эффектом, — адренохрома и адренолютина.

По ряду предположений эндогенные психотомиметические соединения типа буфотенина могут образовываться в результате нарушения метаболизма серотонина. Однако надежных доказательств связи таких нарушений обмена биогенных аминов с выраженностью заболевания до настоящего времени не получено.

В последнее время появляется все больше сведений об участии в патогенезе шизофрении нейропептидов. Так, сделана попытка объединить дофаминовую гипотезу шизофрении с известными данными о функциях эндогенных опиоидов. Как было сказано, между дофаминовой и эндорфиновой системами мозга имеется тесная связь. Исходя из этого было высказано предположение, что первичной причиной заболевания могут быть нарушения функции эндорфинов, что в дальнейшем опосредуется через дофаминергические синапсы, на которые опиоиды оказывают модулирующее воздействие.

Не исключена также роль в генезе шизофрении других нейропептидов. Известно, что дофаминергические нервные окончания содержат холецистокинин-8, тормозящий передачу возбуждения, а также вазоактивный интестинальный пептид, который, по некоторым сведениям, выполняет обратную функцию. В норадренергических терминалях присутствует нейропептид У, который, по-видимому, активирует их деятельность. Весьма вероятно, что нарушения функционирования этих пептидов могут опосредовать нарушение деятельности катехоламинергических систем. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о том,

что в различных отделах мозга шизофреников часто наблюдаются сдвиги содержания ряда нейропептидов по сравнению со здоровыми людьми. Например, при этом заболевании обнаружено снижение содержания холецистокинина (в гиппокампе и миндалине) и некоторых других пептидов, содержание же вазоактивного интестинального пептида в миндалине может быть, наоборот, повышенным. В пользу этого предположения дополнительно свидетельствуют нейролептические свойства холецистокинина и родственного ему пептида церулеина, а также некоторых эндорфинов. К сожалению, попытки использовать эти нейропептиды в качестве лечебных средств при шизофрении не дали положительных результатов.

Оценивая современное состояние проблемы заболевания шизофренией, приходится констатировать, что основные механизмы, лежащие в его основе, остаются неизвестными. Несомненно, что заболевание связано с нарушением нейрохимических процессов, частично обусловленных генетически, а частично возникающих в результате внешних воздействий. В целом, по-видимому, шизофрения является сложным комплексным заболеванием, протекающим с участием ряда компонентов, оказывающих взаимное модулирующее действие. Комбинируясь в различных сочетаниях, эти компоненты могут вызывать разнообразные симптомы, чем, вероятно, и объясняется многообразие форм шизофрении.

8.4. ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсией (от греческого слова, означающего «схватывание») называют хроническое заболевание, проявляющееся в повторных судорожных и (или) психопатологических приступах, часто сопровождающихся изменениями личности. Эпилепсия — довольно распространенное заболевание: по имеющимся данным, число больных составляет в среднем 2—4% населения. Часто заболевание встречается в детском и юношеском возрасте. До настоящего времени остается невыясненным вопрос о генетической обусловленности эпилепсии. В литературе можно встретить по этому поводу противоположные точки зрения.

В течение долгого времени было принято разделение эпилепсии на генуинную (идеопатическую) и симптоматическую. Предполагалось, что в первом случае, в отличие от второго, отсутствует явное органическое поражение мозга. Однако по мере исследования этого заболевания и внедрения новых методов диагностики число форм болезни с невыясненной природой снижалось. Поэтому в настоящее время такое разделение практически не употребляется.

Причиной возникновения эпилепсии могут быть самые разнообразные факторы. Часто заболевание имеет место с момента рождения или первых дней жизни вследствие врожденных нарушений развития, гипоксии плода во время беременности,

родовой травмы, нейроинфекционных заболеваний и др. Впоследствии эпилепсия может развиться в результате черепно-мозговой травмы, нарушения мозгового кровообращения, опухолевых или инфекционных заболеваний.

Эпилепсия может протекать в разнообразных формах и иметь различные клинические проявления. Эпилептические припадки разделяются на генерализованные и фокальные. В первом случае во время приступа невозможно выделить (как по клиническим, так и по электрофизиологическим данным) локализованного очага судорожной активности. В межприступных интервалах такой очаг может существовать, но во время припадка судорожная активность быстро генерализуется. Во втором случае электрофизиологические проявления припадка ограничиваются локальными участками мозга, а клинические связаны с нарушениями отдельных функций (сокращения отдельных мышц или групп мышц, вегетативные расстройства, некоторые психические нарушения). Генерализованные припадки в свою очередь могут протекать в форме судорожно-генерализованных (большой припадок grand mal) и малых припадков (абсанс petit mal). Первые характеризуются мощными тоническими, а затем клоническими сокращениями мышц всего тела, сопровождающимися потерей сознания. Припадок длится от нескольких минут до получаса. В случае малого припадка происходят кратковременные (несколько секунд) потери сознания, клонические подергивания мышц или резкое снижение их тонуса, сосудистые и вегетативные нарушения (урежение или кратковременная остановка дыхания, брадикардия, расширение зрачков). При большом припадке иногда происходит развитие эпилептического статуса, когда судорожные приступы следуют сериями и повторяются через каждые несколько минут. Малые припадки быстро прекращаются, но могут следовать с большой частотой, иногда более ста раз в сутки.

Эпилепсия сопровождается характерными изменениями электрической активности головного мозга и обычно довольно легко диагностируется по ЭЭГ. Для малых припадков характерна специфическая электрическая активность в виде комплексов «пик-волна», следующих с частотой три в секунду. Такая активность, как правило, обязательна во время приступов и часто наблюдается между ними. Большой тонико-клонический судорожный припадок обычно начинается с десинхронизации ЭЭГ, когда основная частота колебаний составляет 20—40 в секунду при значительно сниженной амплитуде. Через несколько секунд частота колебаний снижается до 10 в секунду, а их амплитуда начинает возрастать. В дальнейшем происходит постепенное урежение ритма колебаний, переходящего в дельта- или тета-диапазон. После прекращения приступа в течение некоторого времени наблюдается снижение амплитуды колебаний на ЭЭГ. В периоды между приступами у эпилептиков могут наблюдаться различные типы разрядов в виде ост-

рых пиков или медленных волн, возникающих как ритмически, так и спорадически.

Причиной возникновения судорожной готовности при эпилепсии является, по-видимому, нарушение деятельности тормозных структур ЦНС. В настоящее время известен ряд мозговых систем, деятельность которых может быть направлена на торможение мозговой, в частности кортикальной, активности. К ним относят хвостатое ядро, связанное с 48-м полем коры, клиновидное ядро, каудальные структуры моста. По мнению некоторых исследователей, без постоянных тонических влияний этих отделов мозг находился бы в состоянии судорожной готовности. Таким образом, нарушение нормального функционирования тормозных отделов мозга может привести к развитию эпилепсии.

На нейрохимическом уровне при рассмотрении возможных механизмов эпилепсии следует в первую очередь учитывать соотношение между тормозными и возбуждающими медиаторами. По существующему мнению, у эпилептиков нарушается баланс между этими двумя группами медиаторов. Важная роль в патогенезе эпилептических приступов отводится глутаминовой кислоте, рецепция которой, как было сказано, играет роль во многих мозговых процессах. Известно, что введение глутамата в определенные отделы мозга может вызвать судорожные приступы. Еще более активными оказались мощные агонисты глутаматных рецепторов — каиновая и квисквалевая кислоты. На глутаматных рецепторах обнаружены участки связывания барбитуратов, тормозящих их функцию и обладающих антисудорожной активностью. Все это заставляет считать изменения в глутаматергической системе одной из возможных причин возникновения эпилептиморфных процессов.

Второй системой, по-видимому, принимающей участие в возникновении эпилепсии и судорожных состояний, является ГАМК-ергическая. Как указывалось, ГАМК имеет структурное сходство с глутаминовой кислотой, но обладает противоположным нейрофизиологическим действием. ГАМК-ергическая система является универсальной тормозной системой ЦНС, образуя огромное количество терминалей в самых различных отделах мозга. Известно, что внутримозговое введение ГАМК и периферическое введение ее аналогов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер, снижает судорожную готовность и купирует эпилептические приступы. Аналогичным образом действуют соединения, тормозящие распад и стимулирующие синтез и обратный захват ГАМК. На рецепторах ГАМК, как и на глутаматных, обнаружен участок, связывающий барбитураты, но не ослабляющий, а усиливающий эффект основного медиатора. Таким образом, барбитураты могут проявлять противосудорожный эффект двумя путями: подавляя стимулирующее действие глутаминергической и усиливая тормозное действие ГАМК-ергической системы. В свою очередь вещества, по-

давляющие синтез ГАМК, ее освобождение из нервных окончаний (столбнячный токсин) или активность ее рецепторов (пикротоксин), способны провоцировать судороги.

Вторым по значению тормозным медиатором ЦНС является глицин, функционирующий преимущественно в спинном мозгу. Блокада его рецепторов специфическими антагонистами, например стрихнином, также приводит к развитию судорожных приступов.

Таким образом, нарушение баланса между тормозными и возбуждающими системами ЦНС может служить одной из причин возникновения эпилепсии, хотя, вероятно, не единственной. К настоящему времени известны данные о способности энкефалина и β-эндорфина вызывать судороги при введении в некоторые участки мозга. Возможно поэтому, что в генезе судорожного приступа могут играть роль опиоидные пептиды, как, впрочем, и другие пептидные агенты, в частности эндогенные лиганды глутаматных рецепторов.

Причиной судорожных состояний и эпилепсии могут быть также энергетические нарушения в мозгу и в отдельных его участках, которые в таком случае могут служить эпилептогенными очагами. По мнению некоторых исследователей, такие нарушения могут быть факторами запуска эпилептической активности. Однако вопрос о том, что именно является первичным в патогенезе эпилепсии — нарушения в медиаторных или энергетических системах, в настоящее время решить трудно. Можно констатировать лишь их несомненное взаимодействие.

8.5. ПАРКИНСОНИЗМ

Паркинсонизмом (по имени английского врача Дж. Паркинсона) называется заболевание, характеризующееся повышенным тонусом скелетных мышц с дрожательным гиперкинезом, иногда ограниченностью в движениях (акинезия). Причиной развития паркинсонизма может быть атеросклероз, травмы, эпидемический энцефалит, мозговые опухоли и в отдельных случаях токсические поражения головного мозга. Иногда заболевание является следствием длительного приема нейролептиков.

Патогенез паркинсонизма достаточно хорошо исследован. В его основе лежит нарушение функций нигростриатумной системы, медиатором которой служит, как было сказано, дофамин. Первопричиной заболевания паркинсонизмом является нарушение обмена дофамина. Содержание этого медиатора в черной субстанции, где происходит его синтез, резко снижается. Соответственно происходит его снижение и в тех отделах мозга, куда направляются дофаминергические аксоны из черной субстанции — бледном шаре и хвостатом ядре. При этом содержание норадреналина в мозгу почти не изменяется. В результате таких изменений утрачивается контроль базальных ядер над ретикулоспинальными путями. Это приводит к стойкой де-

поляризации постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов и нарушению регуляции тонуса скелетных мышц через γ-нейроны.

Паркинсонизм удается хорошо возпроизводить в лабораторных экспериментах на животных введением 6-оксидофамина, который, конкурируя с катехоламинами за включение в синаптические везикулы, подавляет проведение импульса в катехоламинергических синапсах.

Не исключено, что нарушение дофаминергических процессов не является единственной причиной заболевания паркинсонизмом, так как имеются сведения об участии в этом процессе ацетилхолина. Хотя в мозгу больных не было обнаружено изменений содержания холинэстеразы и холинацетилазы по сравнению со здоровыми людьми, возможно, что решающая роль в заболевании принадлежит не абсолютному изменению содержания ацетилхолина, а изменению баланса между дофамином и ацетилхолином в сторону последнего.

Роль серотонина в генезе паркинсонизма точно не установлена, хотя его участие в этих процессах по-видимому, имеет место. В экспериментах на животных было установлено, что повышение содержания серотонина в стриатуме сопровождается тремором и ригидностью, а при приеме больными предшественника серотонина — 5-гидрокситриптофана усиливались гипокинезия и гипертонус мышц. Это заставляет предполагать участие серотина в паркинсонических расстройствах.

Большое количество экспериментальных данных свидетельствует о том, что, в отличие от дофамина, увеличение содержания ацетилхолина и серотина в стриатуме усиливает двигательные нарушения, свойственные паркинсонизму. Поэтому Хасселр, полагая, что регуляция моторной активности, осуществляемая стриатумом, зависит не от абсолютного содержания конкретного медиатора, а от их соотношения, предлагает изображать существующее равновесие медиаторов в виде дроби:

$$\frac{\text{дофамин}}{\text{серотонин, ацетилхолин}}$$

Соответственно факторы, способствующие увеличению числителя, снижают ригидность, тремор и акинезию, а увеличение составляющих знаменателя, напротив, способствует нарушениям двигательных расстройств.

8.6. РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

Эти заболевания характерны тем, что в основе их возникновения лежат нарушения мозговых иммунных процессов. По имеющимся представлениям, мозг до некоторой степени обладает свойствами автономной иммунной системы, способной выраба-

тывать специфические антитела к чужеродным белкам. С другой стороны, из-за той же иммунной автономии некоторые специфические белки мозга могут восприниматься внемозговой иммунной системой как чужеродные и вызывать выработку соответствующих антител. Результатом этого может явиться устойчивое (как это характерно для иммунологических процессов), часто пожизненное, воздействие антител на мозговые белки, что приведет к нарушению нормального функционирования мозга. Участие иммунологических механизмов предполагается во многих хронических заболеваниях мозга, в частности при шизофрении и эпилепсии, однако в случае аллергического энцефаломиелита и рассеянного склероза оно установлено достаточно определенно.

В основе этих заболеваний лежит процесс повреждения и частичного рассасывания миелиновой оболочки аксонов, в частности в головном мозгу. При этом отмечается изменение иммунологического статуса организма. Так, в крови больных рассеянным склерозом обнаружено повышение титра антител против некоторых вирусов, в частности кори, а также аутоантител. По данным Р. В. Петрова, частота возникновения рассеянного склероза коррелирует с частотой генов комплекса гистосовместимости, который контролирует большинство иммунологических реакций. У больных рассеянным склерозом обнаружены антитела против катионного белка миелина (КБМ). Этот белок составляет около трети всех белков миелина и представляет собой крупный пептид, включающий 160—190 аминокислотных остатков.

Заболевание аллергическим энцефаломиелитом, полученное в экспериментальных исследованиях на животных при введении КБМ вместе с иммуностимулятором — адъювантом Фрейнда, характеризуется симптомами, весьма сходными с теми, которые имеют место при рассеянном склерозе. Для развития аллергического энцефаломиелита достаточно однократного введения белка в дозе менее 0,1 мг/кг, что приводит через две — четыре недели к возникновению заболевания. Эти экспериментальные данные позволили высказать предположение, что КБМ или его фрагменты в результате какого-то повреждения гематоэнцефалического барьера могут поступать в общий кровоток. Там они будут восприниматься периферической иммунной системой (особенно при ее повышенной активности) как чужеродные. При этом, в частности, произойдет специфическая активация Т-лимфоцитов и усиление деятельности макрофагов, которые и вызовут повреждение миелина и разрушение миелиновых оболочек.

В пользу гипотезы об иммунных механизмах аллергического энцефаломиелита говорят также данные о возможности его профилактики в экспериментах на животных введением больших доз тех же фрагментов КБМ, но без иммуностимуляторов. Показательна специфичность именно этих соединений, так как

введение других белков и пептидов, даже близких по аминокислотному составу, профилактического эффекта не вызывает. Однако удовлетворительно объяснить механизм возникающей при такой профилактике толерантности в настоящее время затруднительно.

8.7. ЛЕЧЕНИЕ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Традиционной формой лечения шизофрении и депрессивных состояний, начиная с 30-х гг. и применяемой до настоящего времени, была так называемая шоковая терапия. Суть этого способа состоит в том, что после временной функциональной деструкции ЦНС состояние больных часто значительно улучшается. Используются два вида шоковой терапии — электросудорожная и инсулиновая. В первом случае шоковое состояние вызывают пропусканием переменного тока при напряжении 60—110 В через электроды, наложенные на височные области головы. При этом развивается генерализованный судорожный приступ с последующим коматозным состоянием. Во втором случае применяют регулярные инъекции инсулина, которые приводят к развитию инсулиновой комы в результате возникающей гипогликемии. Шоковая терапия иногда дает хорошие результаты, особенно на начальных стадиях заболевания. Точный нейрофизиологический и нейрохимический механизм ее лечебного действия неизвестен.

С 50-х гг. с развитием нейрохирургических методов получили распространение хирургические способы терапии некоторых нервно-психических заболеваний. Для лечения больных шизофренией, особенно в ее буйной форме, применяли перерезку передней комиссуры мозга — пучка, по которому проходят основные катехоламинергические пути к лобной коре. Это средство было довольно эффективным для снятия агрессивных проявлений шизофрении, но вызывало значительную деградацию умственных способностей человека. Поэтому в настоящее время оно практически не используется.

Хирургические методы были предложены также для лечения паркинсонизма. Суть операции состояла в частичном или полном разрушении бледного шара (паллидотомия), так как гиперактивность именно этого отдела мозга связывают с характерной для паркинсонизма ригидностью. Действительно, после паллидотомии ригидность устраняется, но гипокинезия при этом не только не ослабевает, но может даже возрастать за счет повреждения участков ядра, регулирующих двигательную активность. После операции наблюдается моторная инертность, замедленность движений. Некоторые положительные сдвиги при лечении паркинсонизма дает разрушение вентролатерального ядра таламуса, тесно связанного с экстрапирамидной системой.

В последнее время хирургические способы в большинстве случаев уступили место фармакологическим методам лечения. После того, как была выяснена ведущая роль дофамина в генезе паркинсонизма и доказано, что причиной заболевания является снижение его содержания в мозгу, появилась возможность лечения паркинсонических расстройств агонистами этого медиатора. Поскольку сам дофамин не проходит через гематоэнцефалический барьер, лечение проводят назначением его предшественника — диоксифенилаланина (L-ДОФА) или содержащих его препаратов. При этом состояние большинства больных существенно облегчается. Ввиду того, что причиной паркинсонизма является не только снижение содержания дофамина, но и сдвиг баланса между дофаминергической и холинергической системами, лечение оказывается более эффективным, если одновременно используются холинолитические препараты.

Лечение паркинсонизма диоксифенилаланином оказывается достаточно эффективным, однако длительное введение препарата может привести к симптомам, схожим с шизофреноидными из-за значительного повышения содержания дофамина во всех отделах мозга, что, как было сказано, играет одну из ведущих ролей в генезе заболевания шизофренией.

Для лечения болезней, связанных с развитием психических нарушений, к настоящему времени создано чрезвычайно большое количество препаратов из числа психотропных средств. В современной классификации обычно выделяют три основных группы этих препаратов — нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты.

Нейролептиками (по старой терминологии — большими транквилизаторами) называют группу лекарственных средств, преимущественно угнетающих эмоциональные и поведенческие реакции и при этом не нарушающих сознания. Особенностью нейролептиков является их антипсихотическое действие, т. е. способность купировать такие психические расстройства, как бред, галлюцинации и т. д.

Классификация нейролептиков основана на их химической структуре. В настоящее время выделяют следующие основные классы: фенотиазины, тиоксантены, трициклические нейролептики, бутирофеноны, дифенилбутилпиперидины, сульфоилбензамины, производные индола и карболина, алкалоиды раувольфии и их синтетические аналоги.

По клиническим данным в действии нейролептиков выделяют несколько компонентов: успокаивающий (седативный) эффект, антипсихотическое действие (купирование бреда, галлюцинации и т. п.), влияние на соматические и вегетативные реакции (снижение артериального давления, частоты и глубины дыхания, понижение температуры тела), влияние на экстрапирамидную систему, выражающееся в появлении расстройств типа паркинсонизма, и наконец, стимулирующее действие, проявля-

ющееся при длительном приеме некоторых нейролептиков. У различных препаратов каждый из компонентов проявляется в разной степени.

Механизм действия нейролептиков в большинстве случаев направлен на дофаминергическую передачу и заключается, в частности, в блокировании постсинаптических дофаминовых рецепторов в стриатуме и отчасти в других структурах переднего мозга. Так, например, блокируя такие рецепторы в хвостатом ядре и освобождая его тем самым от тормозных воздействий со стороны черной субстанции, нейролептики усиливают функцию стриатума, что приводит к снижению эмоциональной и двигательной активности, усилению стриатумного контроля за функциями коры и ряду других психофизиологических последствий. Вмешательство нейролептиков в деятельность других медиаторных систем проявляется в меньшей степени.

Транквилизаторами (по старой терминологии — малыми транквилизаторами) называют психотропные средства, избирательно подавляющие чувства страха, напряженности, тревоги и беспокойства. Применяют их в основном при лечении неврозов и невротических расстройств. В отличие от нейролептиков транквилизаторы не обладают способностью ослаблять бред, галлюцинации и другие психотические расстройства. По химической структуре транквилизаторы делятся на несколько классов, среди которых наиболее известен класс бензодиазепинов, куда относятся такие часто используемые препараты, как диазепам (седуксен), хлозепид (элениум), феназепам и ряд других. Действие транквилизаторов направлено на упоминавшиеся специфические бензодиазепиновые рецепторы и тесно связанные с ними рецепторы ГАМК. В результате их действия увеличивается сродство ГАМК к ее рецепторам, что приводит к снижению возбудимости корковых и подкорковых нейронов. Имеются также данные о влиянии транквилизаторов на другие, в частности моноаминергические медиаторные системы.

Помимо указанного седативного действия, некоторые транквилизаторы оказывают антисудорожный эффект и потенцируют действие снотворных и наркотических препаратов.

Третью группу психотропных средств составляют антидепрессанты, улучшающие состояние больных при различных психотических расстройствах, сопровождающихся депрессией. Антидепрессанты имеют различное химическое строение и обладают различным механизмом действия, но в основном их эффект сводится к увеличению содержания в мозгу биогенных аминов путем либо ингибирования МАО и тем самым снижения скорости распада аминов, либо стимуляцией их обратного захвата в пресинаптическую терминаль. Первым путем действуют такие часто применяемые в клинике препараты, как ниаламид и ипразид. Второй тип действия характерен для так называемых трициклических антидепрессантов (мелипрамин, амитриптилин).

Типичным для антидепрессантов является то, что их действие почти в равной мере направлено на норадренергические и серотонинергические процессы, в результате чего их терапевтический эффект является комплексным. Некоторые исследователи предполагают, что усиление норадренергических процессов приводит при депрессии к снижению угнетения двигательной и психической активности, а активация серотонинергической — к улучшению настроения, снятию тревоги и напряженности.

Применение психотропных соединений, часто совместное использование представителей их различных групп во многих случаях дает хороший эффект при лечении нервно-психических заболеваний, хотя во многих случаях, к сожалению, происходит не истинное излечение, а только купирование основных внешних проявлений болезни. Поэтому после прекращения приема препаратов симптомы заболевания часто возобновляются.

Приходится также констатировать, что до сих пор не найдено эффективных средств для лечения наркоманий, и глубинные нарушения, обусловливающие наркотическую зависимость, чаще всего сохраняются на всю жизнь. Поэтому единственным эффективным средством против таких заболеваний является полный отказ от употребления соответствующего агента. Существующая терапия этих заболеваний направлена в основном на выработку устойчивого отвращения к наркотическим веществам и на купирование синдрома абстиненции с целью облегчить больным отказ от дальнейшего приема наркотиков. Для купирования абстиненции применяют комплексное лечение с использованием транквилизаторов, глюкозы, солей калия, натрия и магния и других препаратов.

В целом, несмотря на то что механизмы, лежащие в основе большинства нервно-психических заболеваний, до настоящего времени окончательно не выяснены, бурный прогресс психофармакологии в последние десятилетия позволил внедрить в клиническую практику большое количество эффективных препаратов. Благодаря этому фармакологические методы лечения в значительной степени вытеснили другие, в частности хирургические, сопряженные иногда с тяжелыми осложнениями и с риском для жизни больного. Процесс разработки и внедрения новых психо- и нейротропных лекарственных средств продолжается с высокой интенсивностью и в настоящее время, что дает основание для оптимизма в отношении перспективы терапии заболеваний, пока еще не достаточно эффективно поддающихся лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели несколько наиболее распространенных и достаточно изученных нервно-психических заболеваний, огра-

ничившись общими сведениями и наиболее обоснованными данными об их физиологических и биохимических механизмах. В действительности спектр подобных заболеваний гораздо шире и, кроме того, большинство из них может проявляться в самых многообразных формах, что затрудняет их классификацию.

Основной причиной нервных и психических заболеваний являются нарушения нормального функционирования нейрохимических систем головного мозга, проявляющиеся в избытке или недостатке какого-либо нейроактивного вещества (или группы веществ), изменениях структуры и чувствительности реагирующих на них рецепторов или, возможно, образовании нетипичных для здорового организма соединений.

Хотя для отдельных заболеваний выявлены медиаторные системы, играющие ведущую роль в патологическом процессе, обычно невозможно связать весь комплекс симптомов данной болезни с каким-либо одним медиатором. Причина этого заключается в том, что медиаторные системы мозга ни в коей мере не функционируют изолированно, а находятся в тесной взаимной связи. Нередко один медиатор служит модулирующим фактором для другого, усиливая или ослабляя его действие. Во многих случаях патофизиологические реакции осуществляются последовательным запуском систем с различными медиаторами. Так, например, волокна, идущие к нейронам стриатума от черной субстанции, являются дофаминергическими, а при дальнейших воздействиях, осуществляемых нейронами стриатума, используется ацетилхолин или ГАМК. Поэтому часто развитие заболевания обуславливается не абсолютными сдвигами в содержании какого-либо медиатора, а изменением баланса между активностью различных медиаторных систем. Наконец, зависимость между уровнем активности медиаторной системы и характером изменений психофизиологических реакций обычно далеко не однозначна. Так, мы видели, что избыток дофамина приводит к шизофреноидным реакциям, в то время как его недостаток вызывает паркинсонизм, проявляющийся в двигательных расстройствах без существенных изменений в психической сфере.

Особая роль в поддержании нормальной деятельности мозга принадлежит регуляторным пептидам. В настоящее время стало известно, что эти соединения могут, с одной стороны, служить медиаторами в самостоятельных нервных путях, а с другой — представлять собой модуляторы действия «классических» медиаторов, находясь с ними в одной терминали, и в некоторых случаях во много раз изменяя их активность. От «классических» медиаторов нейропептиды отличаются более высокой активностью и большей стабильностью. Кроме того, известно, что каждый пептид, во-первых, как правило, выполняет несколько функций, а во-вторых, функционирует в тесной связи с другими. Изменение активности одного нейропептида

может существенно усилить или ослабить выброс других соединений этого типа. При определенных условиях произошедшие сдвиги могут оказаться устойчивыми, что приведет к смещению нейрохимического баланса внутри ЦНС и развитию того или иного заболевания.

Наконец, принципиальное значение в генезе нервно-психических болезней имеют изменения в составе и структуре белков головного мозга. Известно, что многие заболевания в какой-то мере обусловлены наследственными факторами, т. е. связаны с нарушениями в генетической сфере, приводящими к модификации структуры белков ЦНС. С генетическими факторами тесно взаимодействуют эпигенетические, т. е. механизмы репрессии или экспрессии определенных участков генома. Ввиду того, что белки могут выполнять функции медиаторных рецепторов, катализировать синтез или распад «классических» медиаторов и пептидов, изменение их структуры как первичной, так и конформационной, может быть причиной существенных нейрохимических сдвигов, а следовательно, заболеваний центральной нервной системы.

Изменения в структуре белков данного типа и их появление в обычно не свойственных им местах организма может активировать иммунологические реакции. В этом случае белок будет рассматриваться иммунной системой как чужеродный и вызовет образование специфических антител. Ввиду того, что иммунологические реакции очень устойчивы, выработка таких антител может осуществляться в течение весьма длительного времени, иногда пожизненно. В результате процессы, связанные с функционированием данного белка, окажутся надолго нарушенными.

Таким образом, причиной нервно-психических заболеваний служат комплексные изменения многих взаимосвязанных нейрохимических и нейрофизиологических систем. Чрезвычайная сложность происходящих процессов, многообразие индивидуальных проявлений болезни затрудняют классификацию и точное выяснение этиологии этих заболеваний. Далеко не ясными остаются вопросы о взаимодействии внутренних и внешних факторов, о том, какие биохимические и физиологические сдвиги в ЦНС следует считать первичными, а какие вторичными, т. е. следствием другого заболевания и др. Поэтому современное понимание происходящих при этом процессов находится в значительной степени на уровне гипотез, лишь частично подтвержденных непосредственными экспериментальными данными. Однако накопление фактического материала и его теоретическое осмысление идет в последние годы чрезвычайно быстро. Перспективными представляются концепции о системной организации мозга, его функционировании как единого целого, подчиняющего себе деятельность отдельных частей, отдельных физиологических и биохимических систем. Поэтому есть основания надеяться на ближайший существенный прогресс в

этой области, который позволит расширить наши знания о принципах функционирования сложнейшей природной системы — мозга, и будет способствовать успешной профилактике и лечению нервно-психических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И. П. Нейрохимические механизмы психических заболеваний. М., 1975.
2. Бабаян Э. Я., Гонопольский М. Х. Наркология. М., 1987.
3. Бехтерева И. П. Здоровый и больной мозг человека. Л., 1988.
4. Мильштейн Г. И., Спивак Л. И. Психотомиметики. Л., 1971.
5. Раевский К. С. Фармакология нейролептиков. М., 1976.
6. Мозг, разум, поведение. М., 1988.

Глава 9

АЛКОГОЛИЗМ. ЭЛЕМЕНТЫ ПАТОБИОХИМИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Алкоголизм — заболевание, характеризующееся (по определению Всемирной организации здравоохранения) потреблением большого количества алкоголя, зависимость от которого достигает такой степени, что вызывает заметные нарушения психики, межличностных отношений, социального и экономического статуса больного. По данным США (1978), люди, потребляющие алкоголь, составляют 90% от взрослой популяции населения, но лишь 5,4—7,2% мужчин и ~0,4% женщин из них могут квалифицироваться как алкоголики. Тем не менее, цифра эта достаточно высока и требует признать алкоголизм одним из самых распространенных в мире заболеваний. В развитии алкоголизма выделяют три основные стадии: формирование влечения к алкоголю (психологическая зависимость), физическая зависимость и дезорганизация ЦНС.

Для изучения влияния алкоголя на физиологические функции и нейрохимические системы заболевание моделируют на экспериментальных животных, в основном на грызунах. Конечно, модель алкоголизма у животных не может быть точной аналогией этого явления у человека, как в отношении социальных факторов болезни, так и ряда клинических симптомов. Вместе с тем развитие заболевания у крыс и мышей проходит те же этапы формирования алкогольной мотивации, толерантности и физической зависимости и характеризуется такими же изменениями нейрохимического и физиологического статуса. Генетические линии мышей, отличающихся по предпочтению этанола, помогают понять причины наследственной предрасположенности к алкоголизму у человека.

В условиях свободного выбора из двух поилок — с водой и 15%-м раствором этанола — около 50% беспородных нелинейных крыс испытывают отвращение к алкоголю, у 23% наблюдается выраженное влечение к этанолу. Усиливают влечение к алкоголю стрессорные воздействия (изоляция, болевые факторы и т. п.), дискомфортные условия содержания (понижение температуры воздуха). Об образовании алкогольной мотивации у животных (у крыс обычно в течение двух недель в условиях свободного выбора) свидетельствует факт возрастания количества выпиваемого этанола после перерыва в его употреблении. Животных, предрасположенных к потреблению этанола, можно также выявить по целому ряду физиологических и поведенческих тестов. У них слабее выражена гипотермия в от-

6 Зак 185

вет на введение этанола, короче этаноловый сон, вызванный внутрибрюшинным введением 4,5 г/кг этанола, т. е. они устойчивее к токсическому и наркотическому действию алкоголя. В стрессовых условиях конкурентной борьбы они пассивнее, поведение таких животных в целом носит более депрессивный характер, и предполагается, что они испытывают состояние хронического стресса.

При длительном приеме алкоголя постепенно развивается толерантность (устойчивость) к токсическим, поведенческим и другим эффектам этанола: чтобы вызвать тот же по силе эффект у толерантного животного требуется введение все большей дозы алкоголя. Например, повышается устойчивость крысы на вращающемся стержне после инъекции того же количества алкоголя. При хроническом алкоголизме (у крыс через 8—9 мес в условиях добровольного потребления) возникает состояние физической зависимости, которое характеризуется глубокими нарушениями физиологических функций и поведения при прекращении приема этанола. Синдром отнятия от алкоголя, т. е. абстинентный синдром, у человека выражается в сильной мышечной боли, гипотермии, треморе, галлюцинациях, судорогах; у животных также наблюдается гиперальгезия, тремор, тахикардия и конвульсии. Следует отметить, что наблюдать синдром отнятия у животных можно и за более короткий промежуток времени, если ежедневно вводить внутрь желудка крысы 9—15 г/кг в сутки этилового спирта (25% концентрация). К четвертому дню появится толерантность к эффектам этанола, а на седьмой день разовьется картина абстинентного синдрома.

К настоящему времени достаточно хорошо изучены пути метаболизма, а также эффекты, оказываемые алкоголем и продуктами его окисления на функционирование различных систем организма. Однако до сих пор окончательно не выяснено, какие же именно изменения нейрохимических и физиологических функций приводят к развитию привыкания к алкоголю и в конечном итоге к формированию состояния физической зависимости.

Этиловый спирт — эндогенный метаболит, который постоянно образуется в организме при окислении различных субстратов. С помощью высокочувствительных газохроматографического и энзиматического методов установлено, что в норме уровень эндогенного этанола в сыворотке крови достигает 0,004% (0,69 ммоль/л). Предполагается, что низкий уровень эндогенного энтанола может обусловливать изначально высокую алкогольную мотивацию. При 10—100-кратном увеличении этой концентрации возникает ощущение опьянения, при более высоких уровнях этанола (0,4—0,7%) может наступить коматозное состояние и остановка дыхательного центра.

Попадая в организм, этанол адсорбируется в желудочно-кишечном тракте, приблизительно 0,1% его удаляется через поч-

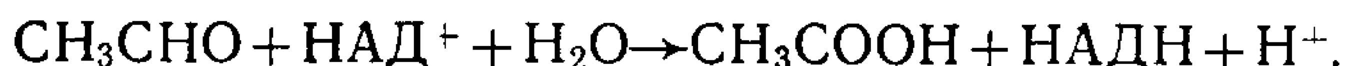
ки и легкие, а почти весь остальной окисляется в печени. Не удивительно, что печень наиболее подвержена токсическому воздействию этанола и его метаболитов. В гепатоцитах этанол метаболизируется по трем основным путям, ферменты каждого из них локализованы в отдельных клеточных образованиях. Окисление более 99% этанола осуществляет алкогольдегидрогеназа (АДГ) — фермент, который находится в цитозоле клетки и катализирует превращение этанола в ацетальдегид. Реакция протекает с использованием в качестве кофактора $НАД^+$ и накапливанием НАДН:



$$CH_3CH_2OH + НАД^+ \rightarrow CH_3CHO + НАДН + H^+.$$

Второй путь окисления этанола до ацетальдегида осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме уникальным изоферментом цитохрома Р450 (микросомальная окисляющая система). Процент вклада этого пути в метаболизм этанола очень мал, но значительно возрастает при поступлении больших количеств алкоголя. Важно, что одновременно с окислением этанола цитохром Р450 активирует ксенобиотики, вследствие этого у алкоголиков высока чувствительность печени к пищевым и промышленным токсическим агентам. По третьему, также очень незначительному пути, этанол окисляется в пероксисомах клеток ферментом каталазой в присутствии H_2O_2.

В митохондриях печени образующийся ацетальдегид превращается в уксусную кислоту с помощью фермента альдегиддегидрогеназы (АЛДГ); в этой реакции вновь требуется восстановление $НАД^+$ до НАДН:



$$CH_3CHO + НАД^+ + H_2O \rightarrow CH_3COOH + НАДН + H^+.$$

Ацетат выбрасывается в кровоток и в периферических тканях окисляется до CO_2 и H_2O.

Следует отметить, что оба фермента — АДГ и АЛДГ присутствуют и в других органах — слизистой желудка, мозге, почках, эндокринных железах, но активность их много ниже печеночных ферментов.

Концентрация ацетальдегида в плазме крови в 1000 раз меньше, чем этанола, но ацетальдегид — чрезвычайно реакциогенный метаболит. Основной механизм повреждающего действия ацетальдегида на ткани заключается в связывании его с каталитическими центрами ферментов и нарушении метаболизма и всех процессов жизнедеятельности клетки. Выявлена высокая степень связывания α-цепи тубулина с ацетальдегидом; это приводит к морфологическим и функциональным изменениям микротрубочек и разрушению цитоскелета гепатоцитов, нейронов и других клеток. Как нейротропный агент ацетальдегид вызывает неприятные ощущения отравления, тахикардию, тошноту, рвоту, потливость. У 50% японцев и представителей монголоидной расы геномная последовательность

β-субъединицы АЛДГ несет аномалию, наследуемую по аутосомному доминантному типу. После приема этанола у этих людей быстро нарастает уровень ацетальдегида, который вызывает ощущения «синдрома похмелья» и отвращение к алкоголю. На этом же принципе основано действие широко известного антиалкогольного препарата дисульфирама (тетурама), блокирующего АЛДГ и повышающего в крови содержание ацетальдегида.

Этанол — высококалорийный продукт, хотя и поставляет «голодные» калории, так как лишен минеральных компонентов, витаминов, белков. Длительное потребление этанола в количествах, составляющих половину от общей поступающей энергии, приводит к жировому перерождению печени — накоплению в ней липидов и липопротеидов. Этанол повышает в плазме крови и в печени содержание триглицеридов, усиливает периферическую мобилизацию жиров, увеличивая таким образом доступность субстрата для синтеза жиров в печени, снижает секрецию липидов из печени, угнетает окисление жирных кислот. При хроническом алкоголизме развивается фиброз печени вследствие морфологического перерождения гепатоцитов, увеличения количества миофибробластов и усиления синтеза коллагена. Выраженность морфологических и функциональных изменений гепатоцитов связана не только с количеством потребляемого алкоголя и типом питания, но и с наследственной индивидуальной недостаточностью ферментов печени, сопутствующей вирусной инфекцией или токсическим воздействием. У крыс в условиях добровольного потребления наблюдать жировое перерождение печени не удается.

Этиловый спирт и его метаболиты изменяют функционирование практически всех систем организма — сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, иммунной.

Существует гипотеза, подтвержденная эпидемиологическими обследованиями, что алкоголь в умеренных дозах обладает кардиопротективным действием в отношении ишемической болезни сердца. Действительно, этанол расширяет мелкие артериальные сосуды, под действием ацетальдегида стимулируется выброс вазодилятатора простациклина из сосудов. Однако отсутствие выраженных повреждений миокарда даже на высоте алкогольной интоксикации сменяется после отнятия от этанола резким усилением некрозогенного процесса вследствие нарушения оборота катехоламинов в сердце. Значительные дозы алкоголя изменяют сосудистый тонус, у хронических алкоголиков наступление атеросклеротического процесса ускоряется на 10—15 лет, ему зачастую сопутствует стойкая гипертензия.

Этанол в значительной степени модифицирует гормональный статус организма, воздействуя на секрецию рилизинг-факторов, биосинтетические процессы в клетках гипофиза и периферических эндокринных железах, метаболизм гормонов и их связывание с рецепторами и транспортными белками.

Среди эндокринных патологий первое место занимает поражение гипофизарно-гонадальной системы, характерное как для людей, так и для животных, длительно употреблявших алкоголь. Нарушаются репродуктивная функция и сексуальное поведение. Наиболее выраженные изменения претерпевают синтез и секреция мужских половых гормонов. Даже однократный прием этанола в несколько раз уменьшает секрецию тестостерона. Отсутствие при этом изменений в уровнях лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов наряду с деструкцией клеток Лейдига подтверждает предположение, что стероидогенез угнетается непосредственно в семенниках. Одновременно со снижением содержания тестостерона у алкоголизированных особей мужского пола усиливается синтез эстрогенов и повышается степень специфического связывания женских половых гормонов с рецепторами. Результатом такого сочетания событий является сдвиг эндокринного статуса в сторону феминизации.

Этанол вызывает снижение продукции ряда других гормонов: тироксина, трийодтиронина, гормона роста. Данные о механизмах этих эффектов неоднозначны. По-видимому, этанол вмешивается в секрецию рилизинг-факторов тропных гормонов.

Для понимания процессов формирования алкогольной мотивации и толерантности представляется важным анализ вызываемых этанолом изменений гипофиз-адреналовой оси. Несмотря на то, что этанол — анксиолитик, т. е. снижает чувство страха и тревоги, по сути, в ответ на введение этанола имитируется стрессорная реакция: увеличивается высвобождение АКТГ и β-эндорфина из гипофиза, кортикостероидов и катехоламинов из надпочечников. При длительной адаптации к алкоголю уровень АКТГ в плазме крови увеличивается и нарушается обратная связь между глюкокортикоидами и аденогипофизом. Предполагается, что постоянно повышенное содержание АКТГ в крови у хронических алкоголиков может вызывать ощущения дискомфорта и побуждать к повторному приему алкоголя, так как АКТГ обладает анксиогенными свойствами.

Нарушения деятельности нервной системы занимают особое место в реестре патогенетических эффектов алкоголя прежде всего потому, что играют ключевую роль в процессе формирования влечения к этанолу. В ранних исследованиях изменения функциональной активности нейронов связывали в основном с мембранотропными, липофильными свойствами этанола. Этиловый спирт — хорошо растворимое в липидах вещество. С помощью современных методов изучения белково-липидной композиции клеточных мембран (флюоресцентные зонды, ядерно- и парамагнитный резонанс) достаточно четко показано, что этанол изменяет микровязкость и упорядоченность липидного гидрофобного матрикса, увеличивая так называемую текучесть мембраны; в фосфолипидном бислое появляются свободные для других веществ пространства. К настоящему времени накоп-

лен убедительный материал о множественности действия этанола на функции нейронов: изменяются генерация потенциалов нервной клетки, ионные мембранные токи, рецепторный аффинитет, высвобождение нейромодуляторов и трансмиттеров. При хроническом алкоголизме существенные, порой необратимые сдвиги происходят в метаболизме нервной клетки. Так, дефицит витамина B_1 (тиамина) — кофактора нескольких ферментов, затрудняет использование глюкозы нервной тканью, что является одной из причин серьезного повреждения мозга — алкогольной энцефалопатии.

Развитие устойчивости и физической зависимости — это, по-существу, процесс адаптации, которым организм отвечает на воздействие этанола как на длительное введение любого другого эндогенного или экзогенного агента. Адаптивные изменения затрагивают структуру клеточных мембран (повышается их ригидность), функции ионных каналов, G-белков, вторичных внутриклеточных мессенджеров, медиаторную передачу. Наиболее подробно и обстоятельно изучено влияние этанола на нейромедиаторные системы — катехоламин-, серотонин- и ГАМК-ергическую.

Анализ обнаруженных эффектов этанола на эти системы позволил выдвинуть нейромедиаторную гипотезу формирования алкогольной зависимости. Однократный прием этанола стимулирует секрецию норадреналина и дофамина из синаптических окончаний, тормозит их обратный захват и снижает активность расщепляющего катехоламины энзима (КОМТ). Согласно гипотезе, возрастание уровня катехоламинов в синаптической щели вызывает субъективное ощущение эйфории, снимает эмоциональную напряженность и является фактором внутреннего вознаграждения. Спустя некоторое время увеличивается активность α-адренорецепторов и высвобождение катехоламинов уменьшается, усиливается их разрушение ферментом пресинаптических окончаний — моноаминооксидазой (МАО). Образовавшийся таким образом дефицит катехоламинов ощущается как дискомфорт и побуждает к повторяющемуся приему этанола. Постоянная недостаточность норадренергической системы вследствие повышения активности разрушающих катехоламины ферментов, увеличения обратного захвата и снижения чувствительности β-адренорецепторов характеризует состояние физической зависимости от этанола. При хроническом алкоголизме в первые сутки после прекращения приема алкоголя происходит чрезмерный, ненормированный вследствие нарушения обратной связи выброс катехоламинов, особенно дофамина. Концентрация дофамина в крови и спинномозговой жидкости возрастает в десятки раз и развивается клиническая картина абстинентного синдрома. Предполагается, что наблюдаемый в это время тремор и неадекватные движения, похожие на паркинсонизм, являются следствием нарушения дофаминергической передачи в базальных ядрах головного мозга.

Таким образом, норадренергическая система играет особую роль на всех этапах алкоголизма, обусловливая положительное эмоциональное состояние и эйфорию. Дофаминергическая система, по-видимому, не участвует в формировании алкогольной мотивации, но выступает на первый план при абстинентном синдроме.

Близкие изменения при алкоголизме претерпевает и обмен в мозге другого биогенного амина — серотонина. У предрасположенных к потреблению этанола крыс концентрация серотонина в ряде структур мозга снижена. При введении крысам ингибитора обратного захвата серотонина—флуоксетина, повышающего содержание серотонина, потребление этанола уменьшается. При синдроме отнятия активность серотонинергической системы возрастает и может быть причиной наблюдаемых в этот период галлюцинаций.

В процессе формирования зависимости от алкоголя обмен ацетилхолина в нервной ткани, вероятно, не меняется, однако при глубоких поражениях ЦНС — алкогольной амнезии — отмечают редукцию холинергических нейронов коры мозга.

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает участие в реализации эффектов этанола ГАМК-рецепторного ионофорного комплекса. Оказалось, что этанол непосредственно усиливает ток иона хлора через мембранный канал, т. е. увеличивает ГАМК-ергическую тормозную передачу. Антагонисты $ГАМК_А$-рецептора (пикротоксин, бикукулин) снимают седативное действие этанола на поведение и координацию движений. Этанол действует и на бензодиазепиновый рецептор этого комплекса, повышая сродство рецептора к диазепаму. В целом эти данные объясняют «барбитуратные» (седативные и анксиолитические) свойства этанола и повышение уровня алкогольной мотивации в стрессорных условиях. При поступлении одновременно с алкоголем в организм бензодиазепинов потребление этанола снижается.

Электрохимическими и нейрохимическими методами установлено, что этанол изменяет также катионные мембранные токи (Na^+, K^+, Ca^{++}). Изучение проводимости потенциалзависимых Ca^{++}-каналов в присутствии этанола дало ценный материал для разработки теоретического аспекта проблемы алкоголизации и для практической медицины. Однократная обработка этанолом ингибирует вызванный деполяризацией вход ионов кальция в нейроны. Постепенно при адаптации к алкоголю поступление Ca^{++} внутрь нейронов увеличивается, в результате чего при абстинентном синдроме потенциалзависимые Ca^{++}-каналы резко активируются и наблюдается возбуждение ЦНС, купируемое применением антагонистов кальциевых каналов. Немаловажно также то, что Ca^{++} участвует не только в электрических процессах, но и являясь внутриклеточным мессенджером, регулирует фосфорилирование белков, секрецию гормонов и трансмиттеров.

Сведения об участии пептидергических систем организма в развитии алкоголизма противоречивы. Несмотря на то, что показано вовлечение целого ряда пептидов в регуляцию влечения к этанолу (ангиотензина II, брадикинина, тиролиберина и др.), более или менее определенные корреляции найдены лишь между уровнем потребления и содержанием опиоидных пептидов, а также аффинитетом опиатных рецепторов. Активация опиоидергической системы, как полагают, составляет существенное звено механизма внутреннего подкрепления при приеме алкоголя. У животных, предрасположенных к алкоголизму, отмечаются низкая концентрация метионин-энкефалина (мет-энкефалина) в некоторых отделах мозга и измененная реактивность β-эндорфинергической системы гипофиза. Прием этанола повышает содержание мет-энкефалина в мозге и β-эндорфина в спинномозговой жидкости и крови. Аналогичный эффект алкоголь оказывает на другой антистрессорный пептид — пептид дельта-сна (DSIP), уровень которого в коре мозга животных с влечением к этанолу также снижен. Введение внутрь желудочков мозга мет-энкефалина, лей-энкефалина, пептида дельта-сна предотвращает формирование алкогольной мотивации. По-видимому, недостаточность пептидных стресспротективных систем мозга усиливает тягу к этанолу, который в свою очередь мобилизует защитные противострессорные механизмы.

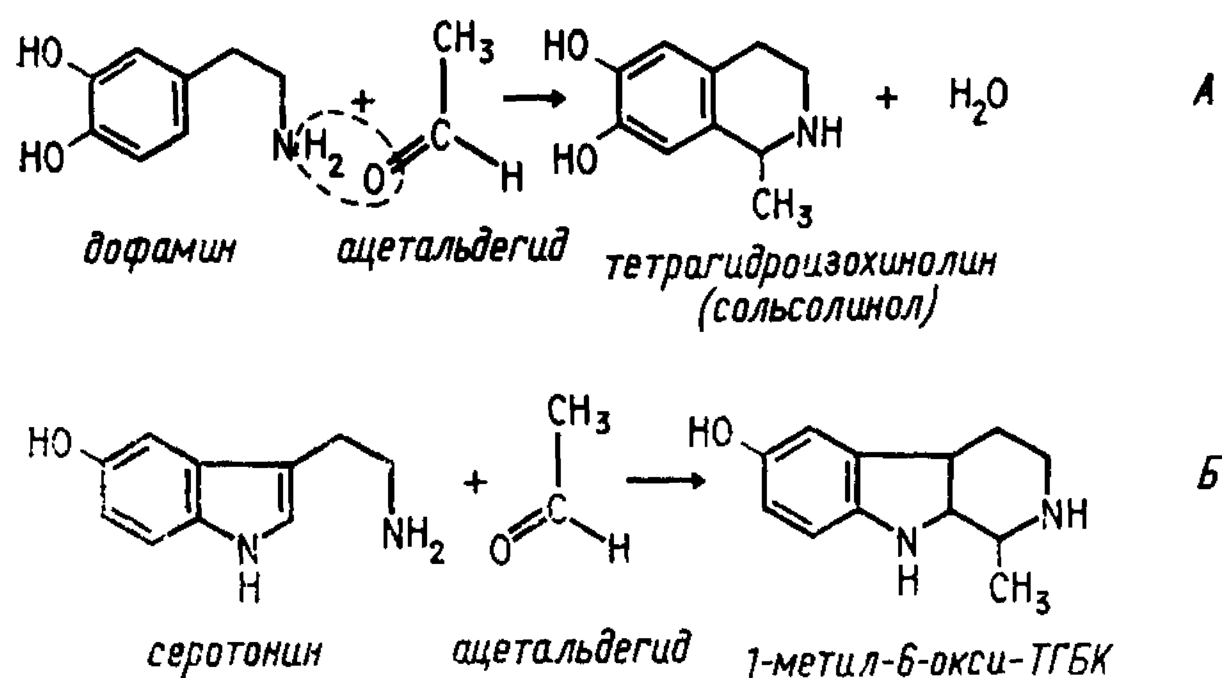


Рис. 9.1. Образование тетрагидроизохинолина (ТГИХ) из дофамина (*А*) и 1-метил-6-гидрокситетрагидро-β-карболина из серотонина (*Б*)

Обсуждая участие опиоидной системы в регуляции потребления этанола, нельзя обойти вопрос о влиянии на эту систему производных ацетальдегида — продуктов реакции конденсации ацетальдегида с дофамином и серотонином. Еще в 30-х гг. in vitro была доказана возможность образования тетрагидроизохинолинов (рис. 9.1, *А*) и β-карболинов (рис. 9.1, *Б*). Долгое время участие этих соединений в патогенезе алкоголизма оспаривалось, однако совершенствование методических подходов

позволило обнаружить присутствие сальсолинола и β-карболинов в мозгу алкоголизированных животных. В больших количествах конденсаты ацетальдегида и биогенных аминов найдены в моче алкоголиков. Внутрижелудочковая инфузия этих соединений увеличивает потребление крысами этанола. ТГИХ и β-карболины, как было показано, блокируют определенные субпопуляции опиатных рецепторов. Возможно, такая модификация функционального состояния опиоидной системы усиливает влечение к этанолу. Вместе с тем, ряд авторов ставит под сомнение возможность in vivo оккупации этими соединениями опиатных рецепторов, так как, например, концентрация ТГИХ в мозге в 1000 раз меньше (сальсолинола — 1,5 мкмоль), чем та, которая необходима для связывания морфина или налоксона.

Таким образом, влечение к алкоголю и возможность формирования алкогольной зависимости обусловлены гипофункцией норадренергической, ГАМК-ергической, серотонинергической и опиоидной систем и поддерживаются положительным подкреплением со стороны этих систем при приеме этанола. Кратковременное введение этанола стимулирует функции этих нейромедиаторных систем, а хроническое потребление истощает их и снижает чувствительность β-адренорецепторов и опиоидных μ-рецепторов. Эксперименты, выполненные на генетических линиях животных, предпочитающих и отвергающих этанол, позволяют предположить, что не только разная активность этанолокисляющих ферментных систем, но и указанные выше различия в нейрохимических структурах этих животных играют существенную роль в наследственной предрасположенности к алкоголизму.

Можно заключить, что к настоящему времени получены данные, частично раскрывающие патогенез алкоголизма, однако их совокупность образует довольно противоречивую картину. Несмотря на очевидный прогресс, наметившийся в последние годы в понимании механизмов воздействия алкоголя на ЦНС, единой однозначной теории, объясняющей все аспекты формирования алкогольной зависимости, пока не существует.

Тем не менее, на основании полученного экспериментального материала в практику лечебных учреждений внедрен ряд препаратов как для купирования абстинентного синдрома, так и для профилактики алкогольного влечения. Для купирования абстинентного синдрома, помимо барбитуратов, в первую очередь применяют соединения, снижающие чрезмерную секрецию дофамина — апоморфин, бромкриптин (стимуляторы пресинаптических рецепторов дофамина). Недавно был предложен пептид холецистокинин, снижающий чувствительность постсинаптических рецепторов дофамина и способствующий его разрушению. Надо заметить, что лечение абстинентного синдрома симптоматическое, в тяжелых случаях алкогольного делирия применяют инфузию питательных веществ, солей, тиамина. Для

увеличения уровня серотонина используют блокатор обратного захвата этого амина — флуоксетин, при повышенной возбудимости ЦНС вводят антагонисты потенциалзависимых Ca^{++}-каналов.

Фармакотерапия патологического влечения к алкоголю разработана гораздо хуже. В настоящее время в медицине практически отсутствуют средства, корректирующие алкогольное влечение. По-прежнему основным принципом терапии этого заболевания остается выработка отвращения к этанолу при сочетании его приема с некоторыми препаратами — апоморфином и эметином, обладающими рвотным действием, и упоминавшимся выше тетурамом. Тетурам в виде имплантированной лекарственной формы (эспераль) оказывает скорее психологический эффект, так как при этом его уровень в крови больных очень мал, чтобы существенно понизить активность АЛДГ. Повышение дозы тетурама нежелательно вследствие многочисленных его противопоказаний и повреждающих эффектов ацетальдегида. На основании экспериментального материала для профилактики алкогольной мотивации рекомендованы вещества, обладающие стресспротективными свойствами и снижающие реактивность организма в экстремальных условиях. Таким требованиям, помимо барбитуратов и транквилизаторов, отвечают, в частности, α-адреноблокаторы, пептид дельта-сна, опиоидные пептиды, эффективность которых продемонстрирована на алкоголизированных животных. Перспективной задачей представляется получение препаратов длительной коррекции алкогольного влечения, не требующих постоянного введения и соответственно контроля их приема. В этом плане один из возможных вариантов решения этой проблемы — вызывание пролонгированных иммунных реакций, подавляющих активность эндогенных агентов, участвующих в формировании алкоголизма. Однако этот подход требует тщательной разработки как со стороны физиологов, так и иммунологов. Вместе с тем не следует забывать огромную роль социальных факторов в формировании алкогольной мотивации у человека. Непременным успехом аверсивной (вызывающей отвращение к алкоголю) терапии и любого профилактического воздействия является собственное желание больного излечиться от алкоголизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И. П. Нейробиологические аспекты алкоголизма // Вестн. АМН СССР. 1988. № 3. С. 21.
2. Бородкин Ю. С. Биохимические подходы к коррекции алкогольного влечения // Там же. С. 40.
3. Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М., 1985.
4. Вальдман А. В., Майский А. И. Дифференцированная фармакотерапия алкоголизма // Вопр. наркол. 1988. № 1. С. 17.
5. Судаков К. В., Котов А. В. Нейрофизиологические механизмы алкогольной мотивации // Вестн. АМН СССР. 1988. № 3. С. 14.

6. Крыжановский Г. Н., Евсеев В. А. Нейропатофизиологический и нейроиммунопатологический подход к пониманию механизмов и разработке принципов патогенетической терапии алкоголизма // Там же. С. 10.
7. Alcohol and alcoholism // Adv. On biochem. Oxford, 1987. Supple N 1.
8. Recent developments in alcoholism // Ed. M. Galonter. N.—Y.; L. 1983. V. 1.
9. Charness M. E., Simon R. P., Greenbing D. A. Et. anol and the nervous system // N. Engl. G. Med. 1989. V. 321, N 7. P. 442.

Глава 10

ЭЛЕМЕНТЫ ФИЗИОЛОГИИ ИММУНИТЕТА

Иммунитет (от лат. *immunitas* — освобождение, избавление от чего-либо) — это особое состояние организма, обеспечивающее его невосприимчивость к поступающим из внешней среды чужеродным агентам (инфекционным и неинфекционным) или к чужеродным структурам, возникающим в самом организме в результате извращения метаболизма или соматических мутаций. Система иммунитета распознает несвойственные организму клетки, надмолекулярные комплексы (нуклеопротеины, глико- и липопротеины), белки, олиго- и полисахариды, а также более простые молекулы. Среди последних могут быть многие неприродные соединения, синтезируемые человеком и чужеродные его организму (ксенобиотики).

После распознавания система иммунитета включает в действие ряд механизмов защиты, часть которых предсуществует в организме до контакта с агентом (врожденный иммунитет), а часть индуцируется или усиливается только после определенного индуктивного периода (приобретенный иммунитет).

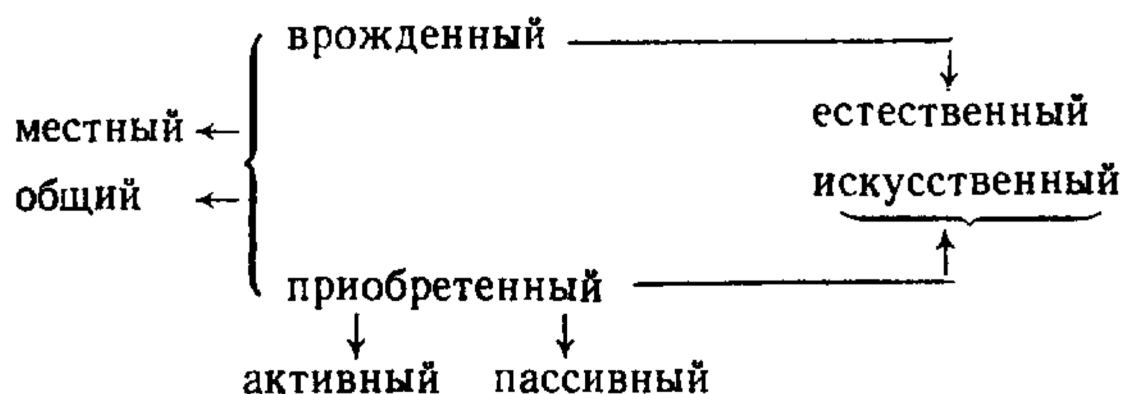
В историческом аспекте иммунитет был описан вначале как реакция животных и человека на инфекцию или на ослабленные штаммы микроорганизмов (вакцинация). Поэтому первый этап развития науки об иммунитете — иммунологии — тесно связан с изучением инфекционных заболеваний и борьбой с ними. Последующие этапы исследований — изучение групп крови, пересадки органов, аутоиммунных болезней и др. — привели к выделению понятия «неинфекционного иммунитета», связанного с системой иммунологического надзора в организме, которая контролирует гомеостаз. На современном этапе произошла интеграция наших знаний и понятий об иммунитете как о сложной системе защиты организма от чужеродной экзогенной и эндогенной информации (в диапазоне от клеток и органов до молекул ксенобиотиков).

В дальнейшем изложении основное внимание будет уделено вопросам иммунологической защиты от инфекций.

10.1. ВИДЫ ИММУНИТЕТА

Общая схема различных градаций понятия иммунитет может быть следующей:

Система иммунитета



Представленная схема, элементы которой будут рассмотрены более подробно, полезна для анализа системы иммунитета, хотя, естественно, в условиях организма все ее элементы взаимосвязаны.

Врожденный, наследственный, или видовой, иммунитет представляет собой невосприимчивость отдельных видов или даже пород и линий животных к возбудителям болезней, поражающих другие виды и породы. Этот иммунитет специфичен, как правило, по виду микро- и макроорганизма. Например, люди устойчивы к чуме собак, крупного рогатого скота, животные в естественных условиях не болеют корью, скарлатиной, натуральной оспой.

В основе видового иммунитета лежит совокупность биологических особенностей организма. Среди них можно выделить факторы неспецифической резистентности (см. ниже), которые действуют как при врожденном, так и при приобретенном иммунитете. Эти факторы связаны с распознаванием микроба ферментами и другими белками неиммунизированного организма с последующим уничтожением агента. Кроме того, не менее важным в механизмах врожденного иммунитета является несоответствие между факторами патогенности микроба и его мишенями-рецепторами, ферментами и другими молекулами макроорганизма. Например, вирус чумы собак не может использовать ферментативные системы и аппарат трансляции клеток других животных для своего размножения.

Врожденный иммунитет очень распространен среди биологических видов — от бактерий (защита от бактериофагов) до человека. Каждый вид чувствителен только к небольшому числу окружающих его микроорганизмов. Филогенетически этот вид иммунитета наиболее древний. Существует гипотеза о том, что взаимодействие макро- и микроорганизмов, конкуренция между их макромолекулами всегда была и остается одним из факторов эволюции и тех, и других.

Приобретенный иммунитет, как и врожденный, специфичен по виду микроорганизма. В отличие от врожденного он приобретается каждым отдельным представителем вида после рождения в результате перенесенного заболевания (естественный активный иммунитет) или при передаче антител от матери плоду через плаценту (естественный пассивный иммунитет). В результате массовых эпидемических заболеваний в определенных

регионах возникает так называемый коллективный иммунитет.

Приобретенный искусственный иммунитет создается после иммунизации различными препаратами — живыми, инактивированными, химическими и молекулярными вакцинами. Как и после инфекционного заболевания, в этом случае организм активно вырабатывает факторы защиты, т. е. создается искусственный активный иммунитет. Предварительное введение препаратов специфических противомикробных сывороток, содержащих антитела, обеспечивает организму определенный уровень устойчивости к гомологичной инфекции — это искусственный пассивный иммунитет.

Приобретенный иммунитет создается в результате функционирования органов иммунной системы — центральных и периферических. Центральные органы — это костный мозг, тимус (вилочковая железа), фабрициева сумка у птиц, печень у млекопитающих до их рождения. Периферические органы включают селезенку, лимфатические узлы и скопления лимфоцитов, находящихся в разных органах и тканях. Лимфоциты — главные клетки, ответственные за конечную реализацию механизмов иммунологической защиты.

Кроме органов иммунной системы, определенный вклад в эффективность приобретенного иммунитета вносят также клетки, ткани и различные механизмы, обеспечивающие неспецифическую защиту организма. При совокупном действии всех этих факторов формируется, во-первых, так называемый местный иммунитет — иммунитет «входных ворот», специфичных для каждой инфекции, т. е. дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, кожи, слизистых. В механизмах формирования местного иммунитета слизистых оболочек большую роль играют секреторные иммуноглобулины класса *IgA*. Надо признать, что подобное выделение местного иммунитета достаточно условно, так как он является частью общего иммунитета, свойственного всему организму в целом.

10.2. АНТИГЕНЫ И ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Основные механизмы защиты организма от инфекции направлены против факторов патогенности болезнетворных микробов. В результате предотвращается или тормозится развитие инфекционного процесса — процесса взаимодействия макро- и микроорганизма.

Благодаря факторам патогенности болезнетворные микробы проявляют свои свойства патогенности и вирулентности. Патогенность — это качественный признак, потенциальная способность данного вида микроорганизма поражать конкретный вид макроорганизма, вызывая инфекционный процесс. Вирулентность — количественная мера патогенности, степень выраженности патогенных свойств отдельного штамма данного вида

микроорганизма. Если патогенность — свойство вида, то вирулентность — свойство штаммов (подвидов), варьирующее в определенных пределах в зависимости от генетических и фенотипических особенностей двух участников инфекционного процесса.

Факторы патогенности обеспечивают микроорганизму способность внедряться в макроорганизм и поражать клетки в первичном очаге инфекции (легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа). На этой стадии происходит адсорбция микроба на клетке с помощью своих адгезинов, которые морфологически могут быть представлены в виде жгутикоподобных фимбрий бактерий, фибр аденовирусов, шипов оболочечных вирусов, отростков Т-четных бактериофагов. Адгезины реагируют со специфическими рецепторами на поверхности эукариотической клетки посредством белокуглеводного взаимодействия.

Далее микроб проникает в клетку путем обычного эндоцитоза (фагоцитоза) или других механизмов. Например, возбудитель дифтерии разрушает предварительно слой муцина и секреты слизистой носоглотки с помощью своего фермента нейраминидазы, отщепляющей сиаловые кислоты.

Проникнув в клетку, микроорганизм размножается в ней и распространяется из первичного очага за его пределы, вызывая генерализацию инфекционного процесса. Этому распространению могут способствовать другие факторы патогенности микроба с инвазивной функцией: нейраминидазы бактерий и вирусов, разрушающие гликолипиды (ганглиозиды) плазматических мембран клеток, бактериальные гиалуронидазы (осуществляют гидролиз гиалуроновой кислоты — одного из основных компонентов протеогликанов межклеточного матрикса) и лецитиназы (деградируют фосфатидилхолин клеточных мембран).

Проникновение инфекционного агента в клетку фагоцита (макрофага, гранулоцита) может завершиться гибелью микроба. Поэтому ряд факторов патогенности последних направлен на защиту от фагоцитоза. У стрептококка фактором защиты служит капсула из гиалуроновой кислоты и поверхностный М-белок, для пневмококка — поверхностный капсульный полисахарид, для бацилл сибирской язвы — капсула из поли-D-глутаминовой кислоты.

После интенсивного размножения в организме микробы оказывают общее или специфическое токсическое действие на него благодаря продукции простых или сложных белков-токсинов (ферментов). Среди них бактериальные экзотоксины, секретируемые микробом и действующие самостоятельно (ботулизм, столбняк, холера). В других случаях (брюшной тиф, гонорея, ряд риккетсий и вирусов) токсическое действие оказывают продукты распада микробной клетки — эндотоксины.

На всех этапах взаимодействия микро- и макроорганизма последний четко опознает антигенную чужеродность микробной клетки. Соответствующие механизмы распознавания и адекват-

ной иммунной реакции включаются уже на ранней стадии инфекции после захвата микроба макрофагом и взаимодействия последнего с Т-лимфоцитом — хелпером. В связи с этим необходимо коротко рассмотреть сущность понятия «антиген».

Антиген — это естественные или синтетические биополимеры, способные при введении в организм или в культуру лимфоцитов вызывать иммунный ответ, который заключается в выработке антител или клеток, способных взаимодействовать с исходным антигеном. Антигенами являются различные вещества, в первую очередь белки, а также полисахариды, различные комплексы белков с углеводами, нуклеиновыми кислотами, липидами, органеллы клетки, целые эукариотические и микробные клетки.

Избирательность взаимодействия антигена с антителом обусловлена комплементарностью взаимодействия активного центра (АЦ) антител и детерминантной группы антигена. Последняя является частью молекулы антигена, которая в случае белка может состоять как минимум из 4—14 последовательно соединенных аминокислот в одной полипептидной цепи.

Возможны и конформационные детерминанты, формируемые аминокислотами разных участков одной цепи или даже разных цепей. Антигенную детерминанту формируют, как правило, нерегулярные структуры (неспирализованные участки, места изгибов α-спиралей, ароматические, диамино- и дикарбоновые аминокислоты). Белковые и другие молекулы антигена и тем более надмолекулярные структуры обладают многими, в том числе различными антигенными детерминантами и поэтому поливалентны (в иммунологическом смысле этого термина).

К понятию антигенной детерминанты близко понятие «эпитоп», под которым понимают определенную конфигурационную группировку аминокислот на поверхности антигена, способную взаимодействовать с антителами, комплементарными *только* данной структуре. Подобные антитела, так называемые моноклональные, можно получить в эксперименте с помощью гибридных клеток (гибридом).

Низкомолекулярные вещества, например ароматические соединения, ДНФ-производные неароматических аминокислот, могут реагировать с соответствующим антителом, но сами не индуцируют выработку антител. Такие вещества — гаптены — после конъюгации с белком способны быть иммуногенными, т. е. индуцировать у животных образование антител и к гаптену, и к белку.

Система иммунитета оказывает влияние на разные стадии взаимодействия микро- и макроорганизма. Специфические антитела связывают микроб, предотвращая его контакт с рецепторами клеток-мишеней. Образующиеся комплексы микроб—антитело подвергаются катаболизму. Специфические антитела могут нейтрализовать активность ферментов и токсинов микроба, предотвращать его распространение, разрушение им кле-

ток, тканей и таким образом купировать процесс. Т-лимфоциты — эффекторы иммунного организма — лизируют зараженные клетки пораженных органов вместе с находящимся в них возбудителем, ускоряя обратное развитие инфекции.

Наконец, в борьбу с микробом существенный вклад вносят многие факторы неспецифической резистентности макроорганизма (см. ниже).

В случае инфицирования вакцинированного или перенесшего ранее то же заболевание индивида существующий иммунитет предотвращает развитие инфекционного процесса или его значительное ослабление. При инфицировании неиммунизированного исход болезни зависит от соотношения факторов патогенности микроба и защитных сил организма, в том числе от активности неспецифических (предсуществующих) факторов резистентности и от скорости выработки приобретенного иммунитета в ходе инфекции.

10.3. ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МАКРООРГАНИЗМА

Как отмечалось выше, неспецифической резистентностью обладает любой организм еще до встречи с инфекционным агентом, т. е. это свойство по существу является врожденным. Однако в отличие от основного эффекта, который обеспечивает врожденный, или видовой иммунитет, действие рассматриваемых факторов неспецифично по отношению к виду микроба. Они могут, по-видимому, воздействовать на разнообразные виды болезнетворных и неболезнетворных микробов, попадающих в макроорганизм.

Можно выделить ряд механических, физико-химических, биохимических механизмов неспецифической защиты от инфекций.

Естественные барьеры из кожи и слизистых оболочек, повышенная кислотность пота и желудочного сока служат определенным препятствием для внедрения микробов в организм. В слюне млекопитающих, в макрофагах и нейтрофилах имеется лизоцим, разрушающий β (1—4)-гликозидные связи в гликозамингликанах оболочки бактерий. Гиалуроновая кислота — важнейший структурный компонент межклеточного матрикса — тормозит распространение микробов. В сыворотке крови имеется комплекс белков, образующих систему комплемента, которая участвует в лизисе бактерий и зараженных вирусом клеток.

Вирусы, некоторые бактериальные продукты и отдельные вещества — индукторы (2-спиральная РНК) — при попадании в клетки человека и животных вызывают образование интерферонов. Интерфероны — низкомолекулярные белки (часть из них — гликопротеины), которые препятствуют заражению других клеток вирусом и даже могут угнетать размножение бак-

терий. Интерферон специфичен по отношению к защищаемой им клетке хозяина, т. е. интерферон человека защищает, как правило, клетки человека, но малоспецифичен по отношению к виду вируса. Интерферон вырабатывают лейкоциты (α-), фибробласты (β-) и лимфоциты (γ-интерферон). Интерфероны обладают разнообразной активностью — противовирусной (α, β), антипролиферативной, противоопухолевой, радиопротекторной. γ-интерферон представляет собой иммуномодулятор, способный влиять на активность В- и Т-лимфоцитов, макрофагов, изменяя их способность участвовать в синтезе антител и в фагоцитозе соответственно. Молекулярные механизмы действия различных интерферонов изучаются. Из них можно выделить следующее. Интерферон индуцирует в клетке синтез протеинкиназы, которая катализирует фосфорилирование и инактивирует один из факторов инициации трансляции — IF—2. В результате прекращаются работа рибосом зараженной клетки и синтез в ней вирусных белков. Интерферон индуцирует также синтез 2′, 5′-олигоаденилатсинтетазы. Образующиеся фрагменты 2′, 5′-олиго А нарушают процессы созревания РНК (сплайсинг) или активируют латентную РНКазу. Это также нарушает синтез белка в зараженной клетке, что в первую очередь подавляет размножение вируса или ведет к гибели опухолевых клеток, жизнеспособность которых особенно тесно связана с интенсивным синтезом белка.

Важнейший фактор неспецифической резистентности — фагоцитоз, который является функцией макрофагов (подвижных моноцитов крови и неподвижных клеток многих тканей) и лейкоцитов (нейтрофилов и эозинофилов). Фагоцит захватывает микробную клетку и переносит ее в цитозоль в составе фагосомы. Происходит активация фагоцита, выражающаяся в различных изменениях его метаболизма, в том числе в усиленном потреблении глюкозы и кислорода («дыхательный взрыв»). Активируются также ферменты (НАДФ.Н-оксидаза, НАД.Н-оксидаза, миелопероксидаза), которые катализируют образование активных форм кислорода ($O_2^{\dot{-}}$, H_2O_2, $HO^{\cdot}$). Это в свою очередь усиливает перекисное окисление липидов, белков, ферментов и разрушение мембран. Существенный вклад в уничтожение микроорганизмов вносят богатые аргинином пептиды, так называемые дифенсины, выделяющиеся из гранулярных структур нейтрофилов. Фагосома сливается с лизосомой, образуя фаголизосому, в которой завершается катаболизм микроба при участии лизосомальных гидролаз.

10.4. АНТИТЕЛА И ИХ СТРУКТУРА

Под антителами обычно понимают различные классы иммуноглобулинов (Ig) плазмы крови со сходной структурной организацией молекул, способных специфически узнавать и взаимодействовать с соответствующим антигеном. Антитела содер-

жатся также в различных секретах организма: в слюне, поте, секрете слизистых оболочек, в материнском молоке (молозиве), с которым они передаются новорожденным, предохраняя их от заболеваний. Определенные иммуноглобулины и близкие к ним белки встроены в мембраны В- и Т-лимфоцитов.

Способностью к выработке антител в ответ на введение антигена обладают млекопитающие и другие позвоночные, до рыб включительно.

При электрофорезе сывороток млекопитающих антитела выявляются в самой медленной фракции белков — в гамма-глобулинах.

Иммуноглобулины — наименее заряженные и наименее гидратированные белки плазмы, легко преципитируемые солями. При pH 7,0—7,2 и 35%-м насыщении сульфат аммония осаждает иммуноглобулины класса G (IgG), при 50%-м насыщении — все классы Ig.

Структурные и физико-химические различия позволяют фракционировать различные классы Ig (G, M, A, E, D), используя методы избирательного осаждения солями, гель-фильтрации, электрофореза, ультрацентрифугирования.

Структура антител. Ig — сложные олигомерные белки-гликопротеины, в которых содержание углеводов составляет: 3% в IgG и 12% в IgM. Все Ig имеют в своем составе два типа протомеров-полипептидов: тяжелые H-цепи (450—700 аминокислот) и легкие L-цепи (около 210 аминокислот). В общем виде структуру Ig можно представить как $(L_2H_2)_n$, где n варьирует от 1 до 5 у разных классов Ig (таблица). Структуру типа L_2H_2 обычно называют мономером иммуноглобулинов, хотя биохимически эти тетрамеры состоят из четырех цепей.

Таблица

Свойства иммуноглобулинов человека

Характеристика	Класс				
	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Тип H-цепи	γ	μ	α	Σ	δ
Структура	L_2H_2	$(L_2H_2)_5$	$(L_2H_2)_{2\div4}$	L_2H_2	L_2H_2
Валентность	2	10	4—8	2	2
Число доменов в H-цепи	4	5	4	5	5
Молекулярная масса, КД	150	900	150—350	190	180
Коэффициент седиментации, S	7	19	9—15	8	7
Функции:					
защитные свойства	+	+	+	—	—
связывание комплемента	+	+	+	—	—
рецепторы на лимфоцитах	+	+	+	+	+
секреция на слизистых оболочках	—	—	+	+	?

Каждая цепь состоит из вариабельного V-участка, расположенного в N-концевой зоне молекулы и содержащего около

110 аминокислот, и константного С-участка. Последний является константным по первичной структуре (последовательности аминокислот) только внутри каждого типа Н- или L-цепей и, таким образом, определяет тип соответствующей цепи. Имеется два типа L-цепей (κ и λ) и пять типов Н-цепей (γ, μ, α, δ, ε). Класс Ig определяется типом Н-цепи, т. е. первичной структурой ее константного С-участка.

Вариабельный V-участок Н- и L-цепей имеет различную первичную структуру даже внутри каждого типа соответствующих цепей. В V-участке выделяют менее вариабельные (более консервативные) области, необходимые для поддержания конформации молекулы, и гипервариабельные области, которые определяют уникальные особенности каждого вида антител и их соответствие своему антигену, точнее антигенной детерминанте — эпитопу.

Активный центр (АЦ) антител (паратоп), комплементарный детерминирующей группе антигена (эпитопу), образуется в молекуле Ig при взаимодействии V-участков Н- и L-цепей. Таким образом, индивидуальные особенности каждого вида антител (у человека их может быть до 10^7), обусловленные разной структурой АЦ, определяются, во-первых, варьированием первичной структуры V-участков Н- и L-цепей и, во-вторых, сочетанием N-концов различных типов Н- и L-цепей.

АЦ антител формируется только при образовании пространственной четвертичной структуры молекулы Ig. На рис. 10.1 схематично представлено строение IgG. Четыре цепи фиксируются в тетрамере с помощью четырех межцепочечных дисульфидных связей (две — в L- и четыре — в Н-цепях).

Формируются соответствующие домены полипептидных цепей: V_L, C_L и C_H1, C_H2 и C_H3. Исходя из принятых обозначений доменов можно говорить об образовании в одной молекуле IgG двух АЦ за счет взаимодействия доменов V_L и V_H.

Классы IgG, IgD и IgE построены однотипно, отличаясь лишь по типу Н-цепи. Молекулы класса А имеют структуру $(L_2H_2)_{2\div4}$ и содержат дополнительную соединяющую цепь и так называемый секреторный компонент, что обеспечивает устойчивость иммуноглобулина А, находящегося на слизистых оболочках, против протеолитических ферментов. Наиболее сложен и имеет наибольшие размеры IgM, являющийся пентамером $(L_2H_2)_5$, в котором мономеры соединены J-цепью.

Для поддержания сложной пространственной структуры молекулы IgM необходимо значительно бо́льшее число дисульфидных связей (около 95), чем для молекулы IgG (16). Поэтому IgM более чувствителен к инактивирующему действию таких восстанавливающих реагентов, как цистеин и β-меркаптоэтанол. Эти особенности Ig используются в практических целях. При антигенной стимуляции, при инфекционном заболевании IgM синтезируются в первую очередь, являясь антителами пер-

вичного иммунного ответа. IgG появляются позже. При вторичном ответе сразу синтезируются IgG. Поэтому при серологической диагностике устанавливается не только специфичность антител, т. е. их соответствие определенному инфекционному заболеванию, но оценивается и стадия болезни (ранняя, поздняя, стадия после перенесенного заболевания).

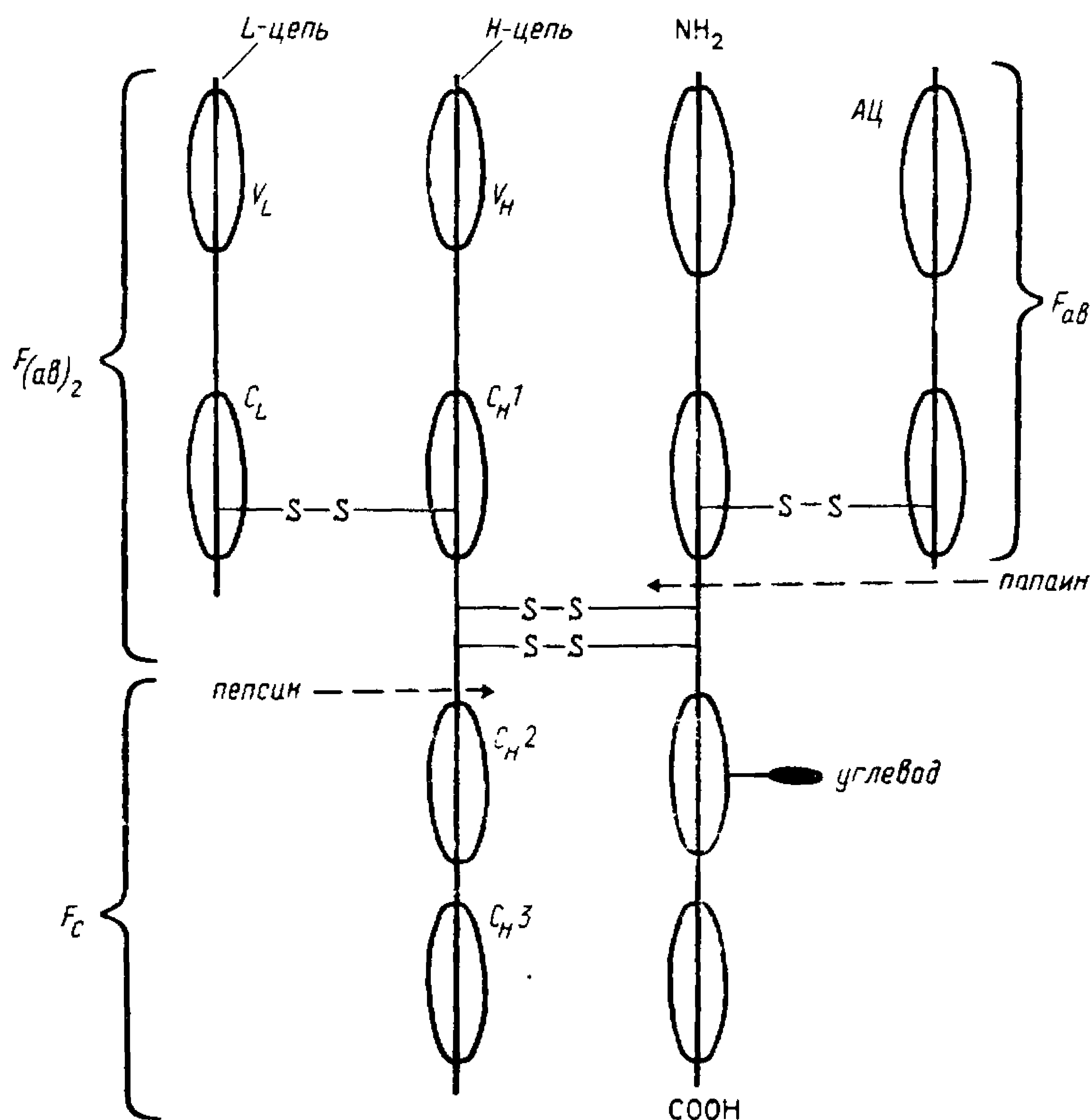


Рис. 10.1. Схема **строения** иммуноглобулинов класса IgG человека

При сочетанном действии меркаптоэтанола и мочевины, разрушающих соответственно дисульфидные и водородные связи, молекула IgG распадается на отдельные цепи: $L_2H_2 \rightarrow 2L+2H$. При воздействии пепсина образуется бивалентный фрагмент $F_{(ab)_2}$ (см. рис. 10.1) с четырьмя межцепочечными дисульфидными связями, имеющий молекулярную массу около 100 КД. Папаин вызывает более глубокое расщепление IgG до отдельных моновалентных F_{ab}-фрагментов (45 КД), способных слабо реагировать только с одной детерминирующей группой антигена.

Все классы Ig имеют углеводные (олигосахаридные) цепочки, присоединяемые посттрансляционно в основном к H-цепи в

районе C_H2-домена IgG (см. рис. 10.1) и различных участках C_H-доменов IgM. Углеводы прямо не участвуют в реакции антиген—антитело, но повышают гидрофильность молекул.

Сложная структура молекулы Ig обусловливает ее антигенную гетерогенность и наличие трех типов антигенных детерминант. Во-первых, это идиотипы Ig, содержащие разные АЦ, индуцированные в ответ на разные антигены. При иммунизации одного объекта двумя и более антигенами синтезирующиеся Ig класса IgG будут отличаться только идиотипически (по АЦ) или по доменам V_L—V_H (см. рис. 10.1). Во-вторых, это детерминанты-аллотипы, локализованные в области C_H1- и C_L-доменов. Они обусловливают внутривидовые антигенные отличия одного класса Ig. При иммунизации разных особей одного вида одним антигеном индуцированные антитела могут иметь одинаковые АЦ, но различаться аллотипически по доменам C_H1 и C_L. И, наконец, изотипические антигенные детерминанты локализованы в C_H2- и C_H3-доменах Н-цепей IgG. Они одинаковы у всех представителей данного вида, но отличаются у разных видов. Например, эти различия имеются в антителах, полученных от кроликов и морских свинок, иммунизированных одним и тем же антигеном.

Функции антител. Типовые функции антител отражены в таблице. Они разделяются на афферентные и эффекторные. Афферентные свойства являются функцией F_{ab}-области молекул и заключаются в образовании комплексов с антигенами при взаимодействии АЦ антител и детерминирующей группы антигена.

Реакция антигена с антителом проходит в две фазы. На первой фазе достаточно быстро (в течение нескольких секунд) и обратимо один активный центр бивалентного (IgG, E, D) или поливалентного (IgM, A) антитела взаимодействует с одной детерминантой поливалентного антигена. В основе взаимодействия антигена с антителом лежат вандерваальсовы силы, образующие большое количество нековалентных электростатических (диполь—диполь) связей. Они формируются лишь на очень небольших расстояниях и поэтому требуют очень точного соответствия комплементарных конфигураций АЦ антител и детерминирующей группы антигена.

Вторая фаза связана с необратимым образованием комплексов сложного состава при взаимодействии антигена и антител.

Поскольку «минимальные» по размеру антитела (IgG, IgE и IgD) как минимум двухвалентны, они способны, в принципе, связать по две молекулы антигена, а IgA и IgM могут связывать по 4—10 молекул антигена. Уже это обстоятельство обуславливает образование крупных полимолекулярных комплексов антиген—антитело. Растворимость таких комплексов резко снижена, они могут выпадать при определенных условиях в осадок и удаляются из жидкостей организма. Образование таких полимолекулярных комплексов усиливается и тем, что в большинст-

ве случаев каждая молекула антигена несет на себе больше одного соответствующего эпитопа.

Эффекторные функции Ig связаны с С-концевыми фрагментами молекулы (F_c-участки) (см. рис. 10.1). Они прямо реагируют с рядом белков макроорганизма (альбумином, гликопротеинами, ревматоидными факторами и др.) и патогенных микробов, например с поверхностным белком А золотистого стафилококка, являющимся фактором патогенности. Через свой F_c-участок (через домены C_H2 и C_H3, IgG) иммуноглобулины реагируют с рядом клеток благодаря взаимодействию со специальными F_c-рецепторами, встроенными в мембраны клеток плаценты и кишечника, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток. Этот механизм обеспечивает перенос антитела от матери к плоду через плаценту, реабсорбцию Ig из первичной мочи в почечных канальцах и возврат их в кровь, а также реализацию макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, лимфоцитами своих функций в иммунном ответе.

Некоторые эффекторные функции F_c-участков Ig проявляются только после предварительного взаимодействия с антигеном (антигензависимые эффекторные функции). Образующийся комплекс антиген—антитело связывает находящийся в плазме крови так называемый комплемент—комплекс литических факторов, которые после связывания активируются и разрушают чужеродный антиген. Сходным образом антитела, связывавшиеся с антигеном, «наводят» на него фагоциты и некоторые разновидности лимфоцитов, способных уничтожить чужеродные или опухолевые клетки. Микробная клетка, образовавшая комплекс с IgG по F_{ab}-участку последнего, более интенсивно поглощается фагоцитами. Такой эффект антител называют опсонизирующим. В фагоцитах происходит разрушение микроба при участии активных форм кислорода и лизосомальных ферментов.

Иммуноглобулины класса IgE (реагины) фиксируются аналогично в мембране тучных клеток, расположенных субэпителиально по ходу кровеносных сосудов. Если чужеродный антиген, проникший в организм, не блокируется достаточно быстро IgG, IgM и IgA, то он может связаться со свободными F_{ab}-участками IgE, находящимися на внешней поверхности цитоплазматических мембран тучных клеток. Тучные клетки секретируют в кровь биогенные амины (гистамин), вызывающие острую физиологическую реакцию — гиперчувствительность немедленного типа, широко известную как аллергическая реакция.

10.5. ИММУННЫЙ ОТВЕТ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Антиген (инфекционный агент), проникший в организм (рис. 10.2), захватывается макрофагом (см. выше). Происходит сложный процесс изменения структуры антигена, называемый процессингом и включающий частичное разрушение антигена активными формами кислорода и лизосомальными фермента-

ми. На поверхности макрофага появляется комплекс, состоящий из фрагментов антигена и белков главного комплекса гистосовместимости I_a. Активированный макрофаг секретирует интерлейкин 1 (IL1) — один из пептидных медиаторов иммунной системы, который воздействует на так называемые лимфоциты-помощники — Т-хелперы. IL1 способствует антигензависимой

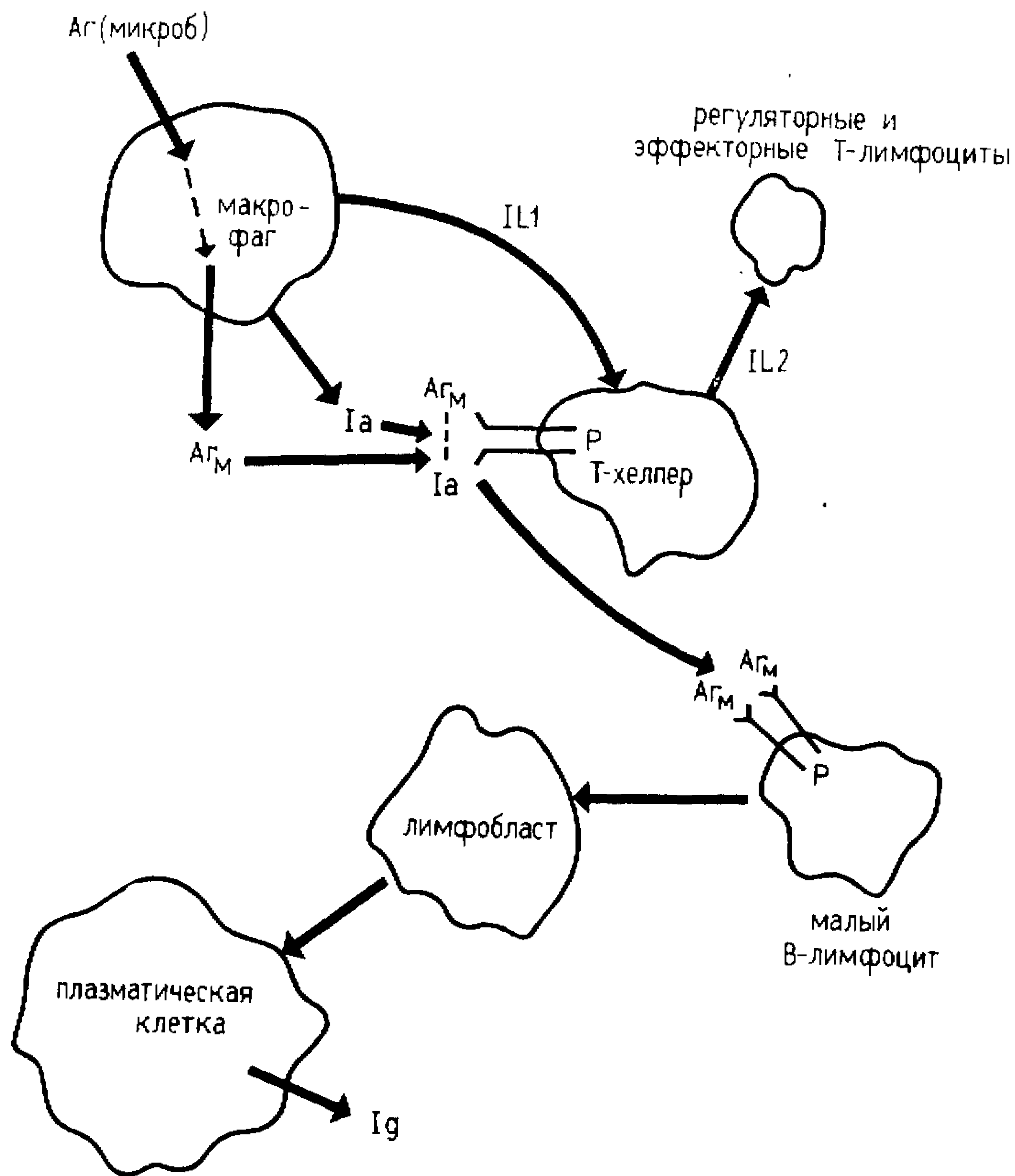


Рис. 10.2. Схема иммунного ответа.
Аг — антиген; Аг$_М$ — антиген модифицированный; IL — интерлейкины; Р — рецепторы (Ig и типа Ig); I_a — белки главного комплекса гистосовместимости

пролиферации Т-клеток и частично ответствен за повышение температуры тела при развитии инфекционного процесса. Далее высокоиммуногенный комплекс из I_a-белков и модифицированного чужеродного антигена взаимодействует с мембранными рецепторами Т-лимфоцитов. Эти рецепторы могут иметь разную структуру, в том числе сходную с иммуноглобулинами — в их составе имеются две разных цепи (α, β), близкие к L-цепи типичного Ig. Т-лимфоциты передают фрагменты антигена на ма-

лые В-лимфоциты, обладающие типичными иммуноглобулиновыми рецепторами (IgM и IgD), встроенными своими F_c-участками в мембрану В-лимфоцитов. Происходит взаимодействие антигенных детерминант передаваемого антигена с активными центрами мембранных иммуноглобулинов В-лимфоцитов. В соответствии с клональноселекционной теорией считается, что в организме человека предсуществует около 10^7 клонов разных В-лимфоцитов. Клетки каждого клона имеют в составе плазматических мембран заранее синтезированные иммуноглобулины, которые и служат рецепторами для чужеродных антигенов. В соответствии с этой схемой антиген, выбравший В-лимфоцит только одного клона, вызывает бласттрансформацию и пролиферацию клеток этого же клона: В-лимфоциты интенсивно размножаются в селезенке и лимфатических узлах, превращаются в крупные лимфобласты и далее в плазматические клетки, продуцирующие соответствующие антитела.

На всех стадиях взаимодействия макрофагов и лимфоцитов медиаторами межклеточной кооперации являются многочисленные интерлейкины (IL), обеспечивающие передачу сигналов, стимулирующие рост, дифференцировку и созревание клеток.

Плазматические клетки — это клетки с узкой специализацией. Они имеют чрезвычайно развитую сеть шероховатого эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, предназначенных для синтеза и секреции Ig.

Однако не все клетки одного клона В-лимфоцитов, контактировавшие с антигеном, превращаются в плазматические клетки. Часть из них, так называемые клетки иммунологической памяти, сохраняют морфологические признаки малого В-лимфоцита, но способны при повторной встрече с тем же антигеном через месяцы и даже годы после первой встречи быстро превращаться в плазматические клетки, секретирующие Ig, и обеспечивать ускоренный иммунный ответ.

Чужеродный антиген индуцирует в периферических лимфоидных органах (селезенке, лимфатических узлах, скоплениях лимфоцитов) сложные процессы не только пролиферации В-лимфоцитов и образования антителопродуцирующих клеток, но и процессы дифференциации и размножения других категорий Т-лимфоцитов, так называемых, эффекторных Т-лимфоцитов. Последние превращаются в Т-лимфоциты-эффекторы, участвующие в реакциях клеточноопосредованного иммунитета: отторжении пересаженных тканей и в других реакциях трансплантационного иммунитета, противоопухолевом иммунитете, реакциях гиперчувствительности замедленного типа, защите против ряда бактерий и вирусов.

Разновидность Т-эффекторов, называемых антигензависимыми цитотоксическими Т-лимфоцитами, индуцируется по указанной выше схеме вирусными или бактериальными антигенами, но не имеет на своей поверхности F_c-рецепторов для антител. В иммунизированном организме (после вакцинации или пере-

несенного заболевания) цитотоксические Т-лимфоциты функционируют независимо от прямого воздействия гуморальных антител на внеклеточный микробный антиген. Они узнают и лизируют зараженные внутриклеточными паразитами клетки макроорганизма. При этом адресатом для атаки Т-эффекторов являются микробные, в том числе вирусные антигены, которые находятся на поверхности инфицированных клеток.

Существуют также популяции лимфоцитов, играющие определенную роль в иммунитете, но не индуцируемые. Из них следует выделить К-лимфоциты, или клетки-киллеры («убийцы»). В плазматическую мембрану К-лимфоцитов встроен F_c-рецептор, к которому присоединяется антитело, обычно IgG (по своему F_c-участку). Далее совместно с белками главного комплекса гистосовместимости киллеры узнают и лизируют клетки-мишени. Указанный процесс является антителозависимым, но не требует комплемента, в отличие от комплементзависимого цитолиза.

Другой пример неиндуцируемых лимфоцитов этого типа — естественные киллеры, или NK-клетки. Они имеются в неиммунизированном организме и осуществляют лизис клеток-мишеней (особенно опухолевых) независимо от антител и комплемента. Интерферон и его индукторы усиливают выработку NK-клеток. Этот механизм защиты относится к факторам неспецифической резистентности.

Целесообразно кратко рассмотреть происхождение разнообразия антител. Человек имеет около 10^7 разных клонов В-лимфоцитов, которые специализированы для синтеза 10^7 разных видов иммуноглобулинов. Возникает вопрос, как различаются между собой эти лимфоциты разных клонов? Генотипические ли это особенности, когда лимфоциты имеют разные структурные гены для Ig, или же это фенотипические различия, когда в каждом В-лимфоците существуют структурные гены для всех вариантов Ig, однако в каждом клоне активирован только один ген, а остальные стойко репрессированы. Согласно современным данным, в геноме зрелого иммунокомпетентного В-лимфоцита каждого клона имеется по одному структурному гену для Н- и L-цепей того Ig, который данный клон секретирует после пролиферации. Однако у эмбриональных предшественников В-лимфоцитов таких структурных генов нет. Вместо последних в одной хромосоме (у человека в 14-й) имеются группы генов-предшественников, разделенных интронами. Для Н-цепей таких групп четыре, для L-цепей — три, причем в каждой группе имеется ряд вариантов одного гена (от нескольких единиц до нескольких сотен).

В онтогенезе при созревании эмбриональных предшественников В-лимфоцитов происходят рекомбинация и транспозиция генов, удаление части интронов и формирование структурного гена иммуноглобулина для каждой цепи отдельно. В случае гена для Н-цепи (рис. 10.3) из трех генов-предшественни-

ков образуется слитный (без интронов) фрагмент, кодирующий вариабельный V-участок Ig, расположенный ближе к 5′-концу цепи ДНК, а далее по направлению к 3′-концу к нему присоединены большой интрон и фрагмент, кодирующий константный С-участок Ig. Уникальность первичной структуры Н-цепи обеспечивается сочетанием разных генов из разных групп предшественников. Аналогично образуются структурные гены для L-цепей.

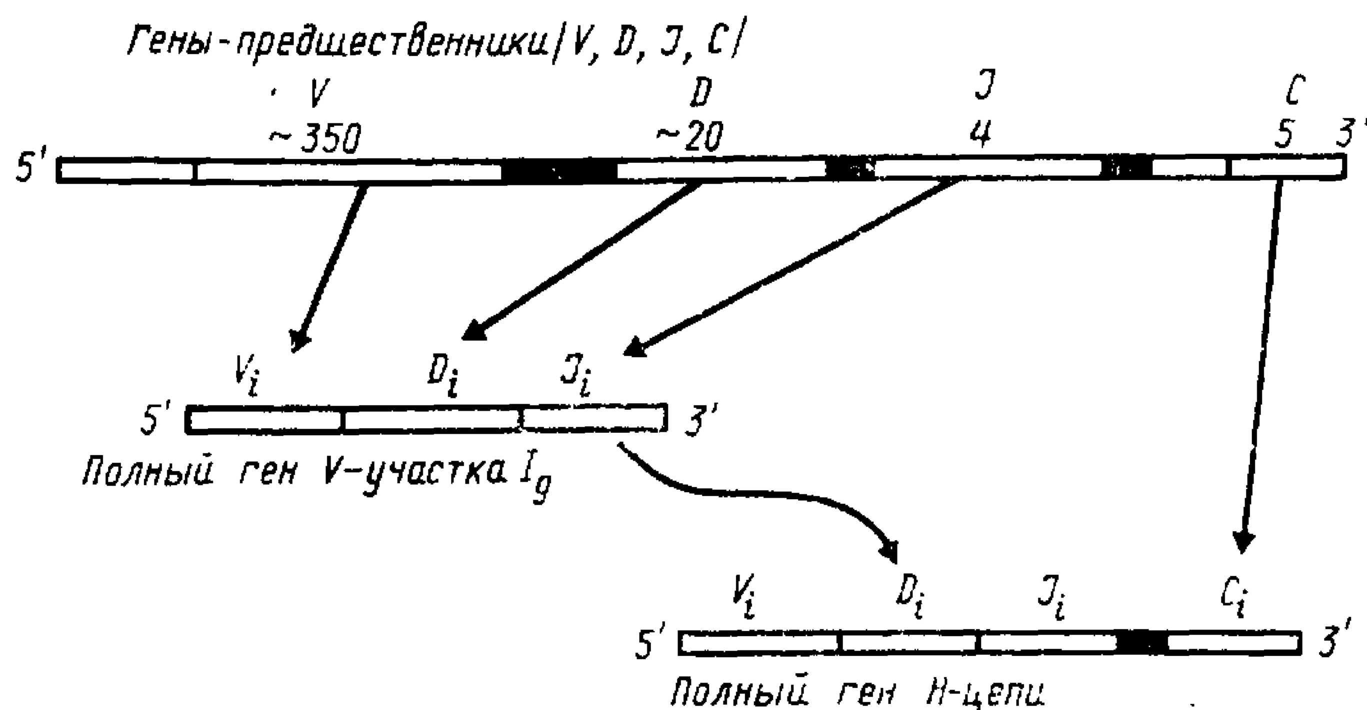


Рис. 10.3. Схема образования структурного гена Н-цепи иммуноглобулинов человека при дифференцировке эмбриональных предшественников В-лимфоцитов.

Черные участки — интроны (интроны внутри каждой группы генов-предшественников не указаны)

Расчеты показывают, что имеющееся количество вариантов генов-предшественников и их случайное сочетание, а также объединение разных вариантов Н- и L-цепей в тетрамерную структуру иммуноглобулина может обеспечить общее число иммуноглобулинов порядка 10^7.

Заканчивая рассмотрение отдельных этапов индукции и регуляции иммунного ответа, целесообразно еще раз представить общую картину формирования приобретенного активного иммунитета. При иммунизации вакцинными препаратами или в процессе инфекционного заболевания микробный антиген индуцирует образование специфических антител, которые создают в организме так называемый «гуморальный иммунитет». Одновременно происходит дифференциация Т-лимфоцитов и образование Т-эффекторов, обеспечивающих «клеточный», или клеточно-опосредованный, иммунитет. Все эти механизмы создают невосприимчивость организма при повторной встрече с гомологичным инфекционным агентом. А именно, при повторной встрече антитела вступают в непосредственный контакт с микробным антигеном, с бактериальной клеткой или вирионом и связывают их. Далее происходит внутриклеточный катаболизм в макрофагах и других клетках организма. Лимфоциты-эффек-

торы узнают и лизируют зараженные клетки (если инфицирование все-таки произошло) с последующим катаболизмом продуктов цитолиза.

Соотношение «гуморального» и «клеточного» компонентов иммунитета различно в зависимости от особенностей инфекции. Поэтому иногда выделяют и отдельно рассматривают особенности антибактериального, противовирусного, противопаразитарного и антитоксического иммунитета. Последнее относится к заболеваниям, вызванным бактериями, продуцирующими экзотоксины как главные факторы патогенности (дифтерия, столбняк, газовая гангрена и др.).

Иммунная система необходима организму для борьбы с чужеродными агентами и структурами экзогенного или эндогенного происхождения. Существуют наследственные заболевания иммунной системы, связанные с нарушением дифференциации или В- или Т-лимфоцитов, или обеих групп клеток. Последствия таких генетически обусловленных иммунодефицитов могут быть разные и, как правило, связаны с высокой чувствительностью людей к различным инфекционным заболеваниям.

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты развиваются в результате воздействия многих химических и физических факторов или как результат тяжелых инфекционных заболеваний, в том числе инфекций, специфически поражающих иммунную систему (СПИД).

В заключение, наконец, следует кратко остановиться на механизмах, обеспечивающих неспособность иммунных систем атаковать антигены и здоровые клетки собственного организма. Это явление называется иммунотолерантностью. Проблема иммунотолерантности имеет особое значение при пересадках тканей и органов даже в пределах одного вида животных в силу существования тонких различий антигенного состава у разновидностей. Препятствий заведомо не возникает лишь при пересадках между чистолинейными (инбредными) животными и между однояйцевыми близнецами.

Нарушение системы толерантности ведет к повреждению иммунными системами собственных клеток организма — к развитию так называемых аутоиммунных заболеваний. К последним относят сейчас ряд ревматоидных артритов, некоторые анемии, волчанку, некоторые формы диабета и др. Главным элементом системы иммунотолерантности является особая разновидность Т-лимфоцитов, способных подавлять иммунные реакции на определенные антигены, — Т-лимфоциты, или супрессоры.

Эти лимфоциты аккумулируют всю информацию об антигенах собственного организма, преимущественно тех, что появляются до рождения или в раннем постнатальном периоде. Они же вырабатывают факторы, «пресекающие» иммунный ответ на собственный антиген. Развернувшееся в настоящее время исследование этой системы имеет конечной целью изыскание

новых возможностей лечения аутоиммунных болезней, обусловленных нарушением функций некоторых Т-супрессоров, и путей избирательного подавления реакций отторжения при пересадках тканей и органов.

К факторам, ограничивающим силу иммунного ответа организма, относят также систему антиидиотипических антител. Показано, что образующиеся к чужеродному антигену антитела способны сами, хотя и с относительно невысокой интенсивностью, индуцировать образование антител к V-домену молекулы. Снижение уровня антител на поздних сроках после иммунизации отчасти связано с появлением таких антиидиотипических антител, служащих негативным регулятором процесса. Открытие антиидиотипических антител создает новые перспективы избирательного вмешательства в иммунные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров Р. В. Иммунология. М., 1987.
2. Кульберг А. Я. Молекулярная иммунология. М., 1985.
3. Ашмарин И. П. Загадки и откровения биохимии памяти. Л., 1975.
4. Ляшенко В. А., Воробьев А. А. Молекулярные основы иммуногенности антигенов. М., 1982.
5. Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева (выпуски, посвященные вопросам иммунологии): Т. 27, 1982, № 4; Т. 33, 1988, № 5; Т. 34, 1989, № 1.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 3

Глава 1. **Элементы нормы и патологии белкового питания** . . . 5

1.1. Полноценное белковое питание и следствия его нарушения 5
1.2. Вкусовые качества белковой пищи 9

Глава 2. **Углеводное питание** 10

2.1. Элементы нормы и патологии углеводного питания и обмена. Диабет 10
2.2. Проблема регулирования и ограничения потребления углеводов. Имитация их вкуса 15

Глава 3. **Патологические состояния, связанные с нарушениями обмена липидов. Атеросклероз** 17

3.1. Липопротеиды 17
3.1.1. Хиломикроны 20
3.1.2. Липопротеиды очень низкой плотности 20
3.1.3. Липопротеиды промежуточной плотности 21
3.1.4. Липопротеиды низкой плотности 21
3.1.5. Липопротеиды высокой плотности 21
3.2. Аполипопротеины 22
3.2.1. Апопротеины А 22
3.2.2. Апопротеины В 22
3.2.3. Апопротеины С 25
3.2.4. Апопротеины Е 25
3.2.5. Липопротеин (а) 25
3.3. Основные параметры содержания и обмена холестерина . . 26
3.3.1. Желчные кислоты. Желчно-каменная болезнь 26
3.3.2. Параметры содержания и обмена холестерина . . . 28
3.3.3. Кругооборот холестерина 29
3.4. Насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты 32
3.5. Содержание различных липидов в пище. Рациональные нормы 34
3.6. Нарушения обмена липидов и липопротеидов крови. Дислипопротеидемии. Типы гиперлипидемий 34
3.7. Формирование и структура атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Тромбоз 37
3.7.1. Факторы риска 37
3.7.2. Роль нарушения обмена липидов в механизмах возникновения атеросклероза 38
3.7.3. Ранние стадии развития атеросклероза 39
3.7.4. Пенистые клетки 39
3.7.5. Липидные полоски. Фиброзные бляшки 40
3.7.6. Тромбоз 44
3.8. Диетическая коррекция нарушений липидного и липопротеидного обмена 47
3.9. Фармакологическая коррекция нарушений обмена липидов и липопротеидов 49
3.10. Эйкозаноиды — новые пути профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний 50
3.10.1. Метаболиты эйкозановых кислот 51

Глава 4. **Патологические состояния, связанные с механизмами переваривания белков. Язвенные и воспалительные поражения желудка и тонкого кишечника** 56
4.1. Секреторная функция желудка в связи с перевариванием белков 57
4.1.1. Агрессивные факторы желудочного сока 57
4.1.2. Регуляция секреторной функции париетальных и обкладочных клеток 59
4.1.3. Гастроинтестинальные пептиды 61
4.2. Секреция двенадцатиперстной кишки в связи с перевариванием белков 63
4.3. Защитные факторы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки 63
4.3.1. Слизе-бикарбонатный барьер 64
4.3.2. Клеточные механизмы защиты 67
4.3.3. Кровоснабжение слизистой оболочки 68
4.3.4. Гастродуоденальная моторика 69
4.4. Воспалительные процессы в желудке и тонком кишечнике 69
4.4.1. Гастрит 70
4.4.2. Дуоденит 71
4.4.3. Энтерит 71
4.5. Язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки 71
4.5.1. Основные типы пептических повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки 72
4.5.2. Роль агрессивных факторов в возникновении язвенных поражений 73
4.5.3. Последствия нарушений защитных факторов в развитии язвенных поражений гастродуоденальной слизистой оболочки . 74
4.5.4. Причины агрессивности желудочного сока и снижение протекторных механизмов 76
4.5.5. Противоязвенные лекарственные препараты и направленность поиска новых препаратов 77

Глава 5. **Артериальная гипертензия** 81

Глава 6. **Кровоснабжение миокарда и нарушения функций сердца при ишемии** 93
6.1. Энергетика миокарда 93
6.2. Коронарное кровообращение 96
6.2.1. Морфофункциональная организация коронарного русла . 96
6.2.2. Регуляция коронарного кровотока 97
6.3. Нарушение коронарного кровообращения 101
6.3.1. Коронарная недостаточность 101
6.3.2. Нарушения метаболизма миокарда при ишемии и связанные с ними изменения сократительной функции 105
6.3.3. Основные принципы фармакотерапии при ИБС . . . 109

Глава 7. **Введение в проблемы биохимии и физиологии опухолевого роста** 113
7.1. Механизмы опухолевой трансформации 113
7.1.1. Функции протоонкогенов 114
7.1.2. Теория аутокринной регуляции 116
7.1.3. Канцерогенные воздействия 118
7.1.4. Группы комплементации онкогенов, антионкогены . . 119
7.2. Метаболические сдвиги при опухолевом росте 121
7.2.1. Нарушения энергетики раковой клетки 122
7.2.2. Изменения метаболизма при прогрессии опухоли . . . 123
7.2.3. Опухоль как ловушка питательных веществ 125
7.2.4. Опухоль как источник биологически активных соединений 127
7.2.5. Метаболическая иммунодепрессия 128
7.2.6. Биохимические сдвиги при нарушении функций жизненно важных органов 129

7.3. Биохимические маркеры опухоли 130
7.3.1. Маркеры, продуцируемые опухолью 130
7.3.2. Маркеры, ассоциированные с опухолью 131

Глава 8. **Нервно-психические заболевания** 134

8.1. Основные медиаторные системы головного мозга 136
8.2. Наркомании 141
8.3. Шизофрения 145
8.4. Эпилепсия 148
8.5. Паркинсонизм 151
8.6. Рассеянный склероз и аллергический энцефаломиелит . . 152
8.7. Лечение нервно-психических заболеваний 154

Глава 9. **Алкоголизм. Элементы патобиохимии и патофизиологии** . 161

Глава 10. **Элементы физиологии иммунитета** 172

10.1. Виды иммунитета 172
10.2. Антигены и факторы патогенности микроорганизмов . . 174
10.3. Факторы неспецифической резистентности макроорганизма . 177
10.4. Антитела и их структура 178
10.5. Иммунный ответ и его регуляция 183

Учебное издание

ЭЛЕМЕНТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ

Зав. редакцией *Н. М. Глазкова*
Редактор *Г. Г. Есакова*
Художественный редактор *М. Ф. Евстафиева*
Обложка художника *Гордона В. Б.*
Технический редактор *Н. И. Смирнова*
Корректоры *В. В. Конкина, С. Ф. Будаева*

ИБ № 4516

Сдано в набор 28.11.91 Подписано в печать 24.04.92
Формат 60×90/16 Бумага тип. № 2
Гарнитура литературная. Высокая печать.
Усл. печ. л. 12,0 Уч.-изд. л. 12,78
Тираж 4830 экз. Заказ 185. Изд. № 1908

Ордена «Знак Почета» издательство Московского университета.
103009, Москва, ул. Герцена, 5/7.

Типография ордена «Знак Почета» изд-ва МГУ.
119899, Москва, Ленинские горы